



PMJ.  
МЕДИЦИНСКОЕ  
ОБОЗРЕНИЕ  
Russian Medical Inquiry

---

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

---

ТЕМА НОМЕРА  
**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

MAIN TOPIC  
INTERNAL DISEASES



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
**Каприн А.Д., академик РАН**  
**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Алексеева Людмила Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

**Алексеев Борис Яковлевич**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Балязин Виктор Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Баранова Анча**, профессор, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, США

**Беляев Алексей Михайлович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Вербовой Андрей Феликсович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

**Винник Юрий Семенович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

**Гиляревский Сергей Руджерович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Губергриц Наталья Борисовна**, профессор, Многопрофильная Клиника Into-Sana, Одесса, Украина

**Давтян Тигран Камоевич**, д.б.н., профессор, Rhea Pharma, Ереван, Армения

**Доброхотова Юлия Эдуардовна**, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Емельянов Александр Викторович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Заплатников Константин**, д.м.н., Центр ядерной медицины и радиологии, Нюрнберг, Германия

**Ижевская Вера Леонидовна**, д.м.н., ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

**Калужин Олег Витальевич**, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Кинкулькина Марина Аркадьевна**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**Бабенко Алина Юрьевна**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Баткаев Эдуард Алексеевич**, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО РУДН, Москва, Россия

**Визель Александр Андреевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

**Верткин Аркадий Львович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Восканян Сергей Эдуардович**, д.м.н., профессор, Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

**Гаврилова Светлана Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

**Гамидов Сафар Исраилович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Горелов Александр Васильевич**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Демикова Наталья Сергеевна**, д.м.н., доцент, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Драпкина Оксана Михайловна**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

**Каратеев Андрей Евгеньевич**, д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

**Кит Олег Иванович**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Кунельская Наталья Леонидовна**, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия

**Козлов Иван Генрихович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

**Кульчавеня Екатерина Валерьевна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

**Лукушкина Елена Федоровна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

**Ненашева Наталья Михайловна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Овчинников Андрей Юрьевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Пивоварова-Рамич Ольга**, д.м.н., Немецкий институт питания Потсдам-Ребрюке, Нутеталь, Германия

**Рудович Наталья**, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

**Синякова Любовь Александровна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Снарская Елена Сергеевна**, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Терещенко Сергей Николаевич**, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Титова Ольга Николаевна**, д.м.н., доцент, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Фазылов Вильдан Хайруллаевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

**Шемеровский Константин Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

**Маев Игорь Вениаминович**, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Малли Юдит**, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

**Недогода Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

**Окулов Алексей Борисович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Руднов Владимир Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

**Сиденкова Алена Петровна**, д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

**Спирин Николай Николаевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

**Ткачева Ольга Николаевна**, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Хак Сайед Атигул**, профессор, Медицинский университет Bangabandhu Sheikh Mujib, Дакка, Бангладеш

**Хуснутдинова Эльза Камильевна**, член-корр. РАО, д.б.н., профессор, ИБГ УФИЦ РАН, Уфа, Россия

**Цветко Иван**, д.м.н., Университетская больница Merkur, Загреб, Хорватия

**Элой Андерсон**, профессор, Медицинская школа Нью-Джерси, Ньюарк, США

**Юренева Светлана Владимировна**, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

**РМЖ.**  
**Медицинское обозрение**

Т. 6, № 8, 2022

**Учредитель**

ООО «Русский Медицинский Журнал»

**Издатель и редакция**

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>

**главный редактор**

А.Д. Каприн

**шеф-редактор**

Ю.Е. Ефремова

**медицинские редакторы**

Ж.Г. Оганезова

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

**редактор-корректор**

Т.В. Дека

**директор по развитию**

А.М. Шутая

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

М.М. Андрианова

**дизайн**

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

**отдел распространения**

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

**техническая поддержка**

**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

**Отпечатано: ООО «Вива-Стар»**

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 75 000 экз. Заказ № 320128

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).

Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации,

причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются

и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает

с мнениями авторов



Статьи доступны под лицензией Creative Commons «Атрибуция» 4.0 Всемирная (CC BY 4.0).

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,614

▲ – на правах рекламы

Свободная цена

**Дата выхода в свет**

30.09.2022

Главный редактор номера — профессор И.З. Гайдукова

# Содержание

## БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

- Фитотерапия инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей в амбулаторной терапевтической и общей врачебной практике**  
*А.А. Стремоухов, А.Л. Заплатников, Н.Л. Власова, М.А. Смирнова* ..... 419

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации у больных с микрососудистой стенокардией**  
*И.А. Леонова, О.В. Захарова, С.А. Болдуева* ..... 427

- Опыт применения калия и магния аспарагината в терапии сердечно-сосудистых заболеваний**  
*А.А. Ялымов, Ю.Е. Ефремова, Г.Г. Шехян, Т.Г. Чараева* ..... 433

- Использование комплексных препаратов в терапии сосудистых нарушений различного происхождения**  
*Э.Ю. Соловьева, Ш.П. Абдуллаев* ..... 443

## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

- Заболевания слизистой оболочки полости рта и твердых тканей зубов как проявление целиакии**  
*В.И. Мазуров, И.З. Гайдукова, О.В. Инамова, Е.С. Таманькова, В.И. Догова, А.И. Пилипенко* ..... 451

- Роль мукозального барьера в формировании синдрома раздраженного кишечника как потенциальной мишени для терапии заболевания**  
*Д.Г. Беляков, О.В. Гаус, Д.А. Гавриленко* ..... 458

## РЕВМАТОЛОГИЯ

- Сравнительная характеристика клинических проявлений и особенностей лечения системной красной волчанки, дебютировавшей до и после 18 лет**  
*В.И. Мазуров, Д.Б. Алиев, И.З. Гайдукова, О.В. Инамова* ..... 464

- Бессимптомная гиперурикемия и рентгенологическое прогрессирование ревматоидного артрита**  
*А.Ю. Цинзерлинг, В.И. Мазуров, И.З. Гайдукова, М.С. Петрова, О.В. Инамова, Р.А. Башкинов, Н.Т. Гончар* ..... 470

- Хондропротективная терапия остеоартрита: дань традиции или доказанная необходимость?**  
*И.В. Егоров* ..... 480

- Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток с целью лечения активного анкилозирующего спондилита (клиническое наблюдение)**  
*С.С. Беневоленская, А.Л. Маслянский, А.Л. Чудинов, И.З. Гайдукова, В.И. Мазуров* ..... 486

## EDITOR-IN-CHIEF

**Andrei D. Kaprin**, Academician of the Russian Academy of Sciences,  
P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

## EDITORIAL BOARD

**Lyudmila I. Alekseeva**, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

**Boris Ya. Alekseev**, Professor, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

**Viktor A. Balyazin**, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Ancha Baranova, Professor**, George Mason University, Fairfax, USA

**Aleksei M. Belyaev**, Professor, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

**Andrei F. Verbovoi**, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

**Yurii S. Vinnik**, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Sergei R. Gilyarevskii**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Natal'ya B. Gubergriks**, Professor, Multidisciplinary clinic Into-Sana, Odessa, Ukraine

**Tigran K. Davtyan**, Professor, Rhea Pharma, Yerevan, Armenia

**Yulia E. Dobrokhotova**, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr V. Emel'yanov**, Professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

**Konstantin Zaplatnikov, PhD**, Nuclear medicine thyroid center, Nuernberg, Germany

**Vera L. Izhevskaya**, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

**Oleg V. Kalyuzhin**, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation  
**Ivan G. Kozlov**, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

**Marina A. Kinkulkina**, Corresponding Member of RAS, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Ekaterina V. Kul'chavenya**, Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Elena F. Lukushkina**, Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Natal'ya M. Nenasheva**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Andrei Y. Ovchinnikov**, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Olga Ramich (Pivovarova)**, PhD, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany

**Natalia Rudovich, Professor**, Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

**Lyubov' A. Sinyakova**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Elena S. Snarskaya**, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

**Sergei N. Tereshchenko**, Professor, Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow, Russian Federation

**Olga N. Titova**, Associate Professor, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

**Vil'dan Kh. Fazylov**, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**Konstantin A. Shemerovskii**, Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

## SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

**Alina Yu. Babenko**, Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

**Eduard A. Batkaev**, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr A. Vazel'**, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**Arkadii L. Verkin**, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Sergei E. Voskanyan**, Professor, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

**Svetlana I. Gavrilova**, Professor, Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

**Safar I. Gamidov**, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr V. Gorelov**, Corresponding Member of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

**Natal'ya S. Demikova**, Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Oksana M. Drapkina**, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

**Andrei E. Karateev**, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

**Oleg I. Kit**, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Natal'ya L. Kunel'skaya**, Professor, L.I. Sverzhewsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaryngology, Moscow, Russian Federation

**Igor' V. Maev**, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Judit Mally**, Professor, Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

**Sergei V. Nedogoda**, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

**Aleksei B. Okulov**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Vladimir A. Rudnov**, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

**Alena P. Sidenkova**, Associate Professor, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

**Nikolai N. Spirin**, Professor, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

**Ol'ga N. Tkacheva**, Professor, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

**Syed Atiqul Haq**, Professor, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

**Elza K. Khusnutdinova**, Corresponding Member of RAE, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the RAS, Ufa, Russian Federation

**Ivan Cvjetko**, PhD, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

**Jean Anderson Eloy**, Professor, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA

**Svetlana V. Yureneva**, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

**Russian  
Medical Inquiry**

T. 6, № 8, 2022

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

**Publisher and Editorial Office**

LLC «Meditsina-Info»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://www.rusmedreview.com/>

**Editor-in-chief**

Andrei D. Kaprin

**Executive Editor**

Yuliya E. Efremova

**Scientific Editors**

Janna G. Oganezova

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

**Proof-reader**

Tat'yana V. Deka

**Director of Development**

Alexandra M. Shutaya

**Commercial director**

Olga V. Filatova

**Publicity department**

Maya M. Andrianova

**Design**

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

**Distribution**

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

**Technical support  
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

**Printed: LLC «Viva-Star»**

Address: 20-3, Elektrozavodskaya str.,  
Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 75,000 copies. Order № 320128

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)

on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law

No. 436-FZ «On Protection of Children from Information

Harmful to Their Health and Development»

do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible

for the content of advertising materials.

Published articles are not returned and are

the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does

not always coincide with the views of the authors.



All papers are licensed under a Creative Commons  
«Attribution» 4.0 International License (CC BY 4.0).

Open price

**Date of issue:**

September 30, 2022

Chief Editor of the Issue — professor Inna Z. Gaydukova

# Contents

## RESPIRATORY DISEASES

### Phytotherapy of infectious & inflammatory upper airway diseases in outpatient care and general practitioner settings

A.A. Stremoukhov, A.L. Zaplatnikov,

N.L. Vlasova, M.A. Smirnova

419

## CARDIOVASCULAR DISEASES

### Disorders of endothelium-dependent vasodilation in patients with microvascular angina

I.A. Leonova, O.V. Zakharova, S.A. Boldueva

427

### Experience with the use of potassium and magnesium aspartate in the treatment of cardiovascular diseases

A.A. Yalymov, Yu.E. Efremova,

G.G. Shekhyan, T.G. Charaeva

433

### The use of complex drugs in the treatment of vascular disorders of various origins

E.Yu. Solovyova, Sh.P. Abdullaev

443

## GASTROENTEROLOGY

### Diseases of the oral mucosa and dental tissues as a manifestation of celiac disease

V.I. Mazurov, I.Z. Gaydukova, O.V. Inamova,

E.S. Tamankova, V.I. Dogova, A.I. Pilipenko

451

### Mucosal barrier role in the formation of irritable bowel syndrome as a potential target for disease therapy

D.G. Belyakov, O.V. Gaus, D.A. Gavrilenko

458

## RHEUMATOLOGY

### Comparative characteristics of clinical manifestations and treatment aspects of systemic lupus erythematosus onset before and after 18 years

V.I. Mazurov, D.B. Aliyev, I.Z. Gaydukova, O.V. Inamova

464

### Asymptomatic hyperuricemia and radiographic progression of rheumatoid arthritis

A.Yu. Tsinsering, V.I. Mazurov, I.Z. Gaydukova, M.S. Petrova,

O.V. Inamova, R.A. Bashkinov, N.T. Gonchar

470

### Chondroprotective therapy of osteoarthritis: a tribute to tradition or a proven necessity?

I.V. Egorov

480

### Autologous hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of active ankylosing spondylitis (clinical case)

S.S. Benevolenskaya, A.L. Maslyansky, A.L. Chudinov,

I.Z. Gaydukova, V.I. Mazurov

486

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-419-426

# Фитотерапия инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей в амбулаторной терапевтической и общей врачебной практике

А.А. Стремоухов<sup>1</sup>, А.Л. Заплатников<sup>1</sup>, Н.Л. Власова<sup>2</sup>, М.А. Смирнова<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>Ассоциация врачей первичного звена СИРАНО, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Острые респираторные инфекции — наиболее частая причина обращения за помощью к врачам амбулаторного звена. Большинство случаев ОРИ обусловлены различными серотипами респираторных вирусов, которые вызывают заболевания с очень сходной клинической симптоматикой, не позволяющей поставить однозначный этиологический диагноз. При этом подходы к терапии, как правило, едины и предусматривают воздействие на различные патогенетические звенья воспалительного процесса, в том числе посредством использования растительных препаратов, обладающих широким спектром эффектов — иммуномодулирующим, антисептическим, антибактериальным, противовирусным и противовоспалительным. Обзор посвящен использованию растительных препаратов в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Убедительные с позиций доказательной медицины данные по эффективности и безопасности фитопрепаратов позволяют назначать их как при острых риносинусите и тонзиллофарингите, развившихся на фоне ОРВИ, так и в составе комплексной терапии рецидивирующих и хронических заболеваний носа и его придаточных пазух. Показано, что на фоне их применения уменьшается выраженность и продолжительность симптомов острого риносинусита, тонзиллофарингита. Особо отмечено, что препараты способны положительно влиять на состав микрофлоры глотки, уменьшая степень контаминации слизистой патогенными и условно-патогенными возбудителями.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острые респираторные инфекции, верхние дыхательные пути, мукоцилиарный клиренс, тонзиллофарингит, риносинусит, фитотерапия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Стремоухов А.А., Заплатников А.Л., Власова Н.Л., Смирнова М.А. Фитотерапия инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей в амбулаторной терапевтической и общей врачебной практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(8):419–426. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-419-426.

## Phytotherapy of infectious & inflammatory upper airway diseases in outpatient care and general practitioner settings

А.А. Stremoukhov<sup>1</sup>, А.Л. Zaplatnikov<sup>1</sup>, N.L. Vlasova<sup>2</sup>, M.A. Smirnova<sup>1</sup><sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Association of Primary Care Physicians SIRANO, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

Acute respiratory infections (ARIs) are the most common reason of outpatient visits for internal medicine ambulatory care. As a rule, ARIs are induced by various serotypes of respiratory viruses that cause diseases with very similar clinical symptoms and, thus, it is impossible to make an accurate etiological diagnosis. At the same time, the therapeutic approaches are usually the same and include impact on different pathogenetic components of the inflammation process which, among other things, can be achieved by using herbal medicinal products known for a wide range of effects — immunomodulatory, antiseptic, antibacterial, antiviral and anti-inflammatory. The review is focused on the use of herbal medicines for the treatment of infectious & inflammatory upper airway diseases. The evidence-based medicine data have proven the efficacy and safety of phytomedicines, and therefore they can be administered for the treatment of acute rhinosinusitis and tonsillopharyngitis associated with acute viral respiratory tract infections, as well as within the combined therapy of recurrent and chronic diseases of the nose and paranasal sinuses. As shown, their use reduces the severity and duration of symptoms in patients with acute rhinosinusitis and tonsillopharyngitis. It is emphasized that herbal medications may have beneficial effects on microbiota composition of the pharynx, decreasing the pharyngeal mucosa contamination with true and opportunistic pathogens.

**KEYWORDS:** acute respiratory infections, upper airways, mucociliary clearance, tonsillopharyngitis, rhinosinusitis, phytotherapy.

**FOR CITATION:** Stremoukhov A.A., Zaplatnikov A.L., Vlasova N.L., Smirnova M.A. Phytotherapy of infectious & inflammatory upper airway diseases in outpatient care and general practitioner settings. Russian Medical Inquiry. 2022;6(8):419–426 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-419-426.

## ВВЕДЕНИЕ

Фитотерапия (от греч. φυτόν — «растение» и θεραπεῖα — «лечение») — это хорошо известный и широко используемый в практике научно обоснованный метод лечения и профи-

лактики заболеваний препаратами из цельного или переработанного растительного сырья, приготовленными по технологиям, обеспечивающим наличие и сохранение в них сложного комплекса биологически активных веществ

(БАВ), оказывающих воздействие на организм человека. Целенаправленное изучение лекарственных растений позволило определить их химический состав, биохимические и биофизические свойства, выделить алкалоиды, гликозиды, полисахариды, эфирные масла, органические кислоты, антибиотики, кумарины, хиноны, аминокислоты, растительные гормоны, минеральные соли, дубильные вещества, смолы, открыть новые группы действующих веществ, содержащиеся в лекарственных растениях и определяющие терапевтическую эффективность препаратов, уточнить показания и противопоказания к применению [1, 2].

Получаемые из лекарственных растений средства можно разделить на три группы. Первая группа представлена галеновыми препаратами — лекарственными средствами, получаемыми из растительного сырья путем вытяжки. Чаще всего это настойки (спиртовые, спиртоводные, спиртоэфирные, масляные и др.) или густые вытяжки (экстракты). Эти препараты представляют собой комбинации разнообразных БАВ (количество и соотношение которых зависит от характера и свойств экстрактора) и сопутствующих (балластных) веществ, представленных различными соединениями и элементами. Вторую группу образуют неогаленовые препараты — изолированные из растительного сырья комплексы БАВ, очищенные от сопровождающих их балластных веществ, что делает возможным определение химической принадлежности и структуры их основных и/или наиболее характерных компонентов (алкалоидов, гликозидов, флавоноидов и др.). Эти препараты поддаются химической, физико-химической или биологической стандартизации. Третья группа — препараты, созданные на базе выделенных из лекарственного сырья химических веществ с установленной структурой и определенными физико-химическими свойствами [1, 2].

Фитопрепараты обладают рядом несомненных преимуществ, к наиболее важным из которых относятся: широта лечебного воздействия; совместимость с другими лекарственными средствами и между собой; возможность безопасного и длительного применения при функциональных расстройствах и неосложненных формах различных заболеваний; использование для повышения эффективности специфического лечения и поддерживающей терапии; возможность применения в домашних условиях [1]. Все это делает фитотерапию одним из существенных компонентов лечения пациентов в амбулаторно-поликлинической практике.

Самыми частыми заболеваниями, с которыми приходится сталкиваться врачам-терапевтам и врачам общей практики, работающим в первичном звене здравоохранения, являются острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). ОРВИ этиологически разнородны, но объединяют их два общих признака: воздушно-капельный путь передачи возбудителей и сходные клинические проявления инфекционного процесса. Различные серотипы респираторных вирусов вызывают заболевания с очень сходной клинической симптоматикой, поэтому этиологический диагноз можно поставить лишь весьма ориентировочно, исходя из некоторых более-менее характерных клинических признаков.

Инфекционный цикл реализуется в несколько этапов. На первом (бессимптомном) этапе происходит фиксация вируса на мембране, эндоцитоз и освобождение вирусной РНК (ДНК). На втором (продуктивном) этапе отмечается повышенный термогенез, появляются локальные

симптомы заболевания. Это острая фаза заболевания, его клиническая манифестация, требующая начала лечения. Третий (восстановительный) этап инфекционного цикла характеризуется удалением фрагментов вирусных частиц из крови и лимфы, восстановлением физиологической функции клеток, началом процессов регенерации на месте разрушенных клеточных массивов. Необходимо помнить, что на этапе регенерации разрушенного эпителия высок риск бактериального инфицирования в зоне поражения. В это время чаще всего возникают трудности в ведении больных, когда не исчезающие в «привычные» сроки локальные проявления болезни побуждают к поискам осложнений или более серьезных заболеваний с соответствующей корректировкой лечения, не всегда безразличного для пациента [3].

### Клинические проявления ОРВИ и рекомендации по лечению

Клинические симптомы ОРВИ разнообразны и хорошо известны. Важное место среди них занимают проявления острого ринита/риносинусита и острого тонзиллита/фарингита, диагностику и лечение которых предлагаем рассмотреть отдельно. При этом следует отметить, что при характеристике инфекционно-воспалительного процесса слизистой носа и придаточных пазух термин «риносинусит» наиболее корректен. Это обусловлено тесной анатомической близостью носовой полости и параназальных пазух, схожим строением их слизистых оболочек, практически одновременным вовлечением обеих зон в воспалительный процесс, главным образом, вследствие взаимосвязи средней носовой раковины с передними решетчатыми клетками, где, собственно, и определяется воспаление.

*Острый риносинусит* развивается под влиянием вирусных, реже бактериальных, аллергических и грибковых агентов. Нарушение оттока слизистого секрета околоносовых пазух и снижение цилиарной активности слизистой оболочки приводит к заложенности носа, выделениям из него, ухудшению обоняния, головной боли, давлению в области лица; все это сопровождается общим недомоганием, иногда субфебрильной или фебрильной лихорадкой. Патогномичным признаком острого риносинусита является постназальный drip-синдром — стекание слизи из полости носа по задней стенке глотки, вызывающее кашель. При вирусной этиологии заболевания наиболее яркая клиническая симптоматика отмечается в первые дни заболевания. Регрессирует заболевание, как правило, через 10–14 дней. Вторичная бактериальная инфекция присоединяется довольно редко (0,5–2% случаев) [4].

Диагностика острого риносинусита основывается на жалобах пациента, клинической картине заболевания и данных физикального осмотра, которые могут быть уточнены с помощью проводимой в ходе амбулаторного приема риноскопии, выявляющей отек слизистой оболочки носовой полости, обструкцию среднего носового хода, слизистое, а в случаях присоединения бактериальной инфекции слизисто-гнойное или гнойное отделяемое; и диафаноскопии, определяющей затемнение, пристеночное утолщение и уровень жидкости в пазухах. Дополнительного обследования, как правило, не требуется. Иногда проводится рентгенологическое и эндоскопическое исследование с целью уточнения диагноза. К компьютерной томографии следует прибегать только при тяжелом или осложненном течении

заболевания. Бактериологическое исследование назального секрета проводится при развитии осложнений заболевания и неэффективности проводимого лечения.

Продолжительность острого риносинусита не превышает 12 нед. В случаях персистирующего симптома заболевания более 12 нед. говорят о хроническом риносинусите. К факторам, предрасполагающим к развитию хронического синусита, относятся врожденный или приобретенный иммунодефицит, хроническое аллергическое воспаление, дисфункция мукоцилиарного транспорта, структурные аномалии и полипы, неблагоприятные факторы окружающей среды (например, загрязнение воздуха и табачный дым), а также различные инфекционные процессы. Возбудителями чаще всего являются бактерии, включая грамотрицательные бактерии и анаэробные микроорганизмы ротоглотки, но могут быть и грибковые инфекции, особенно у иммунокомпрометированных больных и пациентов пожилого возраста [4].

Рекомендации по лечению риносинусита базируются на принципах доказательной медицины, результатах качественных научных исследований и отражают мнение ведущих специалистов в области клинической медицины. Основными задачами лечения являются уменьшение отека слизистой оболочки, облегчение носового дыхания, улучшение оттока содержимого пазухи (или пазух) и контроль за инфекцией. Для этого используются топические сосудосуживающие препараты (назальные деконгестанты), паровые ингаляции, ирригационная терапия (назальный душ), мукоактивные препараты, топические кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты с анальгетической и антипиретической активностью. Антибактериальная терапия показана при верифицированной бактериальной инфекции, а также при тяжелом или осложненном течении заболевания. Всем пациентам с риносинуситом рекомендовано назначение средств растительного происхождения, обладающих доказанным противовоспалительным и муколитическим действием (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 3) [5]. При этом рекомендовано назначение средств растительного происхождения всем пациентам с острым синуситом с доказанным противовоспалительным и муколитическим действием при отсутствии противопоказаний с целью ускорения разрешения симптомов заболевания [6–11].

К таким лекарственным средствам относится Синупрет® экстракт — комбинированный препарат растительного происхождения с секретолитическим, секретомоторным, противовоспалительным и противовирусным действием, применяемый для лечения простудных заболеваний у взрослых при остром неосложненном воспалении полости носа и околоносовых пазух, способствующий оттоку слизи и воспалительного экссудата из носовых пазух и верхних дыхательных путей, предупреждая тем самым развитие осложнений. Активным компонентом данного препарата является сухой экстракт смеси лекарственного растительного сырья (BNO 1016): корней горечавки желтой (*Gentiana lutea radicibus*), цветков первоцвета весеннего (*Primulae verae flos*), травы щавеля курчавого (*Rumicris crispae herbae*), цветков бузины черной (*Sambuca nigrae flos*), травы вербены лекарственной (*Verbena officinale herbae*), причем концентрация действующих веществ в разовой дозировке препарата Синупрет® экстракт в 4 раза выше по сравнению с разовой дозировкой для взрослых предыдущего препарата этого ряда [12].

*Горечавка желтая* — многолетнее травянистое растение. В качестве сырья используются корни. Содержит гликозиды (около 3%), из которых наиболее важные: генциопикрин и амарогенцин, ксантон генцизин, алкалоид генцианин — производное пиридина, около 20% сахаров (трисахарид генцианоза, дисахариды генциобиоза и сахароза), пектины, жирное масло, дубильные и слизистые вещества. Препараты горечавки желтой при продолжительном приеме увеличивают количество красных и белых кровяных телец, поэтому издавна применяются в качестве общеукрепляющего средства для более быстрого восстановления больных в стадии реконвалесценции. Выделяемый из растения генцианин обладает противовоспалительной активностью, близкой к действию салицилата натрия. Обладает секретолитическим действием.

*Первоцвет лекарственный* имеет множество разновидностей. В фитотерапии используют надземные части первоцвета: стебли, листья и цветки. Содержит витамин С, госсипетин, рутин, изокверцетин. Оказывает секретолитическое, противовирусное и противовоспалительное действие.

*Щавель курчавый* — многолетнее травянистое растение, листья, стебли и корни которого имеют насыщенный состав (витамины С и К, дубильные вещества и антрахиноны, эфирные масла, глюкоза и жирные кислоты, гиперазин, кверцетин, витамины В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub>, щавелевая кислота, каротин и рутин, антоцианы, кофейная и хлорогеновая кислоты, токоферол, клетчатка, большое количество углеводов). Препараты щавеля обладают секретолитическим, противовоспалительным, антипиретическим действием, оказывают влияние на иммунитет и повышают устойчивость организма к вирусной инфекции.

*Бузина черная* — кустарник с мелкими беловато-желтыми цветками. В качестве лекарственного сырья используются цветки и спелые плоды. Цветки бузины черной содержат до 82 мг% аскорбиновой кислоты, рутин, терпены (урсоловую кислоту, амирин), гликозид — самбунигрин, эфирное масло (до 32%), холин, хлорогеновую, кофейную, валериановую, яблочную и уксусную кислоты. Основными действиями препаратов бузины черной являются секретолитическое, противовоспалительное, анальгетическое, потогонное и седативное. Традиционно цветки бузины используют при простудных заболеваниях, насморке, воспалительных заболеваниях полости рта и горла, охриплости, ангине, кашле, бронхите и бронхоэктазах, стоматитах и гингивитах.

*Вербена лекарственная* — многолетнее (иногда однолетнее) широко распространенное травянистое растение, надземная часть которого во время цветения используется в качестве лекарственного сырья. Содержит горечи, лактоновый гликозид (вербеналин), танины, алкалоиды, каротин. Обладает секретолитическим, противовоспалительным, противовирусным, потогонным, антипиретическим и седативным действием. Широко используется для лечения простудных заболеваний верхних дыхательных путей, трахеитов, бронхитов [13–15].

Композиция из пяти лекарственных трав обеспечивает широкий спектр фармакологических свойств, важнейшим из которых является регуляция процессов мукоцилиарного клиренса (рис. 1). Флавоноиды, содержащиеся в препарате Синупрет® экстракт, стимулируют ионные хлорные каналы, увеличивают секрецию внеклеточной жидкости и восстанавливают текучесть назальной слизи, нормализуют мукоцилиарный клиренс [16].



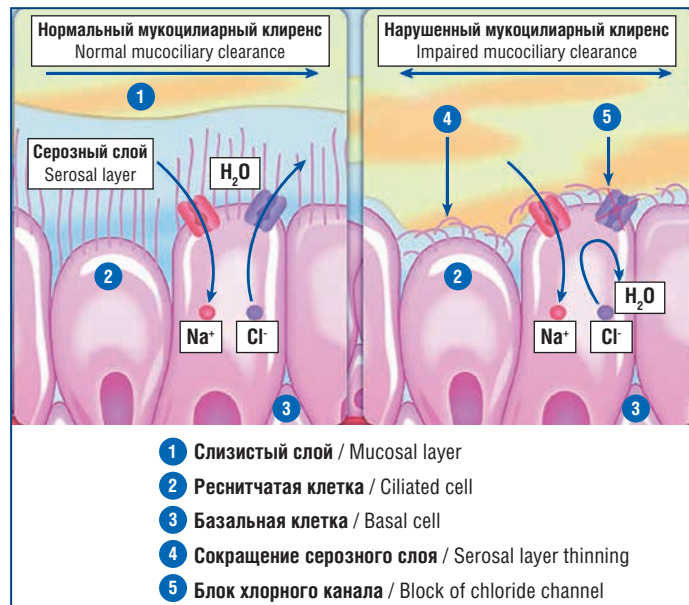
Фармакологические исследования *in vitro* и на животных моделях показали, что Синупрет® экстракт обладает противомикробным и противовирусным эффектами, включая секретолитическую и противовоспалительную активность [17, 18]. Подтверждена его эффективность и безопасность при курсовом лечении продолжительностью 15 дней [19, 20].

R. Jund et al. [21] провели анализ обобщенных данных по эффективности BNO 1016, полученных в двух сходных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Для анализа эффективности использовали данные 589 пациентов. Лечение проводили путем перорального приема 3 таблеток (по 160 мг) BNO 1016 (n=294) или 3 таблеток-плацебо (n=295) в течение 15 дней. В ходе обоих исследований пациенты выполнили 5 визитов, симптомы (ринорея, постназальный синдром, заложенность носа, головная боль, лицевая боль) оценивались в соответствии с Европейскими рекомендациями по риносинуситу и назальному полипозу (EPOS 2012) и анкетой шкалы качества жизни, обусловленного состоянием здоровья (SNOT-20, Sino-Nasal Outcomes Test, German Adapted Version). Диагноз ставился на основании общепринятых критериев. Эффективность лечения оценивалась по динамике среднего значения по шкале выраженности основных симптомов синусита (MSS) (см. таблицу).

Было установлено, что за период лечения значения MSS улучшились, а различия между группами лечения по этому показателю в конце терапии (1,7±3,13 балла; p<0,0001) и качеству жизни по оценкам пациентов (p=0,0015) были статистически значимыми, в пользу BNO 1016 (рис. 2). Кроме того, применение BNO 1016 на 4 дня ускорило наступление клинического выздоровления пациентов с острым вирусным риносинуситом (n=433).

Серьезных нежелательных явлений в группе BNO 1016 не отмечено, а их общее количество было невелико (13,4% против 23,9% в группе плацебо) [21].

**Острый тонзиллофарингит** — острое инфекционное воспаление слизистой оболочки и лимфатических структур



**Рис. 1.** Регуляция мукоцилиарного клиренса в норме (А) и при вирусном воспалении (В)

**Fig. 1.** Regulation of mucociliary clearance in health (A) and viral inflammation (B)

тур ротоглотки (небные миндалины, лимфоидные фолликулы задней стенки глотки). Клинически острый тонзиллофарингит проявляется дискомфортом и болями в горле, повышением температуры тела, гиперемией небных миндалин и задней стенки глотки, отеком небных миндалин, в ряде случаев появлением налета на слизистой оболочке миндалин, увеличением и болезненностью регионарных лимфатических узлов [22].

Обсуждая особенности этиологии острого тонзиллофарингита, особо следует подчеркнуть, что указанная выше клиническая картина, так же как и симптомы острого риносинусита, наиболее часто служит проявлением ОРВИ. Бактериальная же этиология острого тонзилло-

**Таблица.** Одиночные симптомы шкалы выраженности основного симптома (MSS) при визите 5 (день 14) (M±SD)

**Table.** Single symptoms of major symptom score (MSS) at visit 5 (day 14): FAS and PP (M±SD)

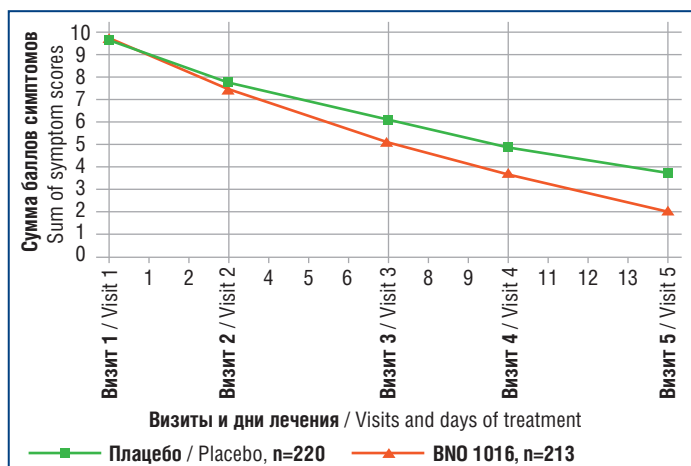
Одиночный симптом MSS / Single symptoms of MSS	FAS		PP	
	BNO 1016 (480 мг / мг) (n=294)	Плацебо / Placebo (n=295)	BNO 1016 (480 мг / мг) (n=213)	Плацебо / Placebo (n=220)
Насморк / Rhinorrhea	0,62±0,65 p*†<0,0001	0,86±0,82	0,56±0,63 p*†<0,0001	0,87±0,85
Стекание слизи по задней стенке глотки / Postnasal drip	0,53±0,71 p*†<0,0001	0,79±0,85	0,43±0,65 p*†<0,0001	0,80±0,87
Заложенность носа / Nasal congestion	0,71±0,80 p*†=0,0028	0,91±0,95	0,61 (0,75) p*†=0,0001	0,93±0,95
Головная боль / Headache	0,31±0,62 p*†<0,0001	0,57±0,85	0,23±0,55 p*†<0,0001	0,61±0,88
Лицевая боль / Facial pain	0,31±0,64 p*†=0,0003	0,51 (0,82)	0,23±0,58 p*†<0,0001	0,56±0,87

**Примечание.** FAS — популяция для полного анализа; PP — протокольная популяция.

\* Односторонний; α=0,025. †ANCOVA.

**Note.** FAS — full analysis set; PP — per-protocol population.

\*One-sided; α=0,025. †ANCOVA.

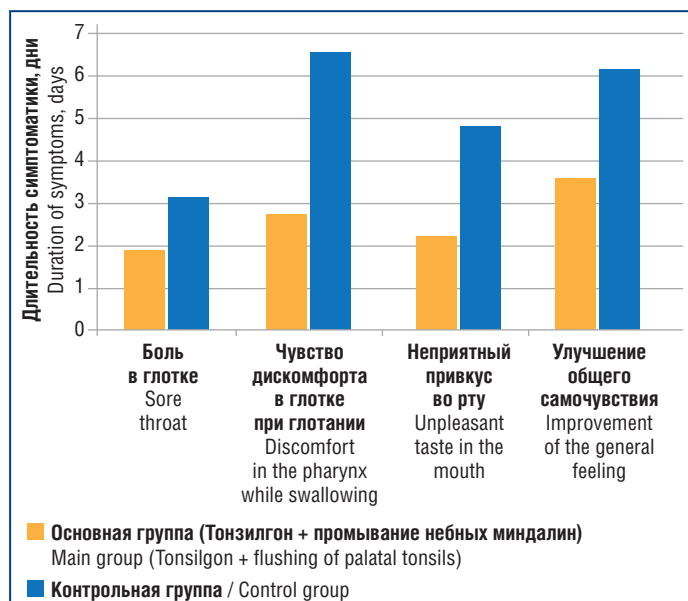


**Рис. 2.** Динамика выраженности симптомов риносинусита [21]

**Fig. 2.** Changes in rhinosinusitis symptom severity over time [21]

фарингита встречается реже и, как правило, не требует назначения антибиотиков. При этом исключением являются те случаи, когда возбудителем заболевания служит *Streptococcus pyogenes* (в отечественной литературе указанный возбудитель чаще обозначается как  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (БГСА)). Особая лечебная тактика с обязательным применением антибиотиков при остром тонзиллофарингите БГСА-этиологии обусловлена тем, что отсутствие рациональной антибактериальной терапии при данном заболевании ассоциируется с высоким риском развития серьезных осложнений. Так, без адекватного назначения антибиотиков могут развиваться гнойный шейный лимфаденит, перитонзиллярный и ретрофарингеальный абсцесс в острую фазу стрептококкового тонзиллофарингита, а также ревматизм и гломерулонефрит в отдаленном периоде, уже после купирования локальных воспалительных проявлений [22].

Учитывая, что клинические симптомы острого тонзиллофарингита в подавляющем большинстве случаев однотипны и не имеют четкой связи с возбудителем заболевания, для выявления БГСА-этиологии необходимо использовать лабораторные методы диагностики. Для этого в качестве экспресс-диагностики могут применяться иммуноферментный анализ и иммунохроматографический метод, а в качестве «золотого стандарта» — культуральное исследование [22]. При этом критериями для выделения целевой группы по обязательному обследованию на БГСА-этиологию острого тонзиллофарингита являются эпидемиологический анамнез и возраст пациента. Так, следует учитывать, что наиболее часто БГСА в качестве возбудителя острого тонзиллофарингита встречается у детей от 5 до 15 лет. В то время как вероятность стрептококковой этиологии заболевания у детей в возрасте до 3 лет и у взрослых после 45 лет минимальна. С учетом указанных возрастных особенностей становится понятной обязательность обследования на БГСА детей указанной категории, когда имеются подозрения, что возбудителем острого тонзиллофарингита является *S. pyogenes*. Следует также отметить, что возраст пациентов с острым тонзиллофарингитом, наряду с определенными клиническими особенностями, легли в основу хорошо зарекомендовавших себя на практике оценочных шкал Р. Центора с соавт. (1981) [23], В. МакАйзека с соавт. [24], особенно в модифициро-



**Рис. 3.** Сроки уменьшения выраженности жалоб пациентов на фоне лечения [40]

**Fig. 3.** Timeline of patient response to treatment (decrease in patient's complaints of symptoms) [40]

ванном виде [25]. Применение этих шкал позволяет эмпирически решить вопрос о необходимости назначения антибиотиков в тех случаях острого тонзиллофарингита, когда отсутствует возможность проведения лабораторного обследования на БГСА [22]. Необходимо обратить внимание на обязательное проведение лабораторного обследования на *S. pyogenes* независимо от возраста, если острый тонзиллофарингит развился у лиц, контактировавших с пациентами, переносящими инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные БГСА [26].

Несмотря на четко прописанные клинические рекомендации, строго регламентирующие показания к использованию антибиотиков при остром тонзиллофарингите, на практике нередко эти правила игнорируются [27]. При этом в ряде случаев ошибочное назначение антибиотиков в этих ситуациях обусловлено тем, что население, привыкшее к широко распространенной практике полипрагмазии, оказывает психологическое давление на медицинских работников при решении вопроса о целесообразности проведения антибиотикотерапии. В то же время следует отметить, что в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России [22] для лечения как острых, так и рецидивирующих нестрептококковых тонзиллофарингитов может быть с успехом использован Тонзилгон® Н — современный фитопрепарат, стандартизованный по составу, содержанию БАВ и имеющий широкую доказательную базу (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 2).

Тонзилгон® Н — комбинированный препарат растительного происхождения с доказанным иммуномодулирующим, антисептическим, антибактериальным, противовирусным и противовоспалительным действием. В состав препарата входят экстракты корня алтея, цветков ромашки аптечной, травы тысячелистника, коры дуба, листьев грецкого ореха, травы хвоща и одуванчика лекарственного [28]. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований у детей и взрослых свидетельствуют о том, что этот лекарственный препарат оказывает ком-

плексное позитивное действие на ключевые звенья патогенеза тонзиллофарингита, что и определяет его высокую клиническую эффективность [29–39]. При этом доказано, что препарат не только позволяет быстрее купировать симптомы в остром периоде заболевания, но и обладает выраженным профилактическим эффектом при рецидивирующем и хроническом течении. Так, результаты сравнительного изучения эффективности стандартной терапии и ее комбинации с препаратом Тонзилгон® Н у пациентов с хроническим тонзиллитом показали, что включение препарата в общую схему лечения позволяет быстрее купировать клинические симптомы (рис. 3) и добиться более длительной ремиссии [40, 41].

Так, в работе [41] выраженность клинических симптомов хронического тонзиллита в основной группе (Тонзилгон® Н + стандартное консервативное лечение) снизилась до минимальных значений к 17-му дню, тогда как в группе сравнения (стандартное консервативное лечение) — только к 25-му дню. Положительную динамику и эффект от проведенного лечения на 60-й день наблюдения отмечали 86% пациентов основной группы и лишь 53% — группы сравнения. Следует особо отметить, что клиническая эффективность препарата сопровождалась также и позитивной динамикой состава микрофлоры глотки. Установлено, что при этом существенно уменьшалась степень контаминации слизистой патогенными и условно-патогенными возбудителями [40, 41].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в настоящей статье данные свидетельствуют о том, что в настоящее время в арсенале практикующего врача имеются современные фитопрепараты, обладающие высокой эффективностью при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Препараты могут быть рекомендованы как для эффективного лечения острых риносинуситов и острых тонзиллофарингитов, развившихся на фоне ОРВИ, так и для использования в составе комплексной терапии рецидивирующих и хронических заболеваний носа и его придаточных пазух, ротоглотки. Особо следует отметить, что все авторы, проводившие клинические исследования с анализируемыми препаратами, подчеркивают их хорошую переносимость и высокий профиль безопасности. ▲

## Литература

- Корсун В.Ф., Корсун Е.В. Фитотерапия: Традиции российского травничества. М.: Эксмо; 2010.
- Современная фитотерапия. Под ред. В. Петкова. София: Медицина и физкультура; 1988.
- Комлев А.Ф., Стремouxов А.А. Острые респираторные вирусные заболевания в общей врачебной практике. М.; 2004.
- Лазаревич И.Л., Козлов В.С. Острый риносинусит: диагностика, лечение. Вестник оториноларингологии. 2013;5:88–92.
- Клинические рекомендации. Острый синусит. М.; 2021.
- Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12. DOI: 10.4193/Rhino12.000.
- Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016; 6 Suppl 1:S22–209. DOI: 10.1002/alf.21695.
- Melzer J., Saller R., Schapowal A., Brignoli R. Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis. *Forsch Komplementmed*. 2006;13(2):78–87. DOI: 10.1159/000091969.
- Passali D., Cambi J., Passali F.M., Bellussi L.M. Phytoneering: a new way of therapy for rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35(1):1–8.
- Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins Cl. et al. EPOS 2020: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. 29):53–95.
- Koch A.K., Klose P., Lauche R. et al. [A Systematic Review of Phytotherapy for Acute Rhinosinusitis]. *Forsch Komplementmed*. 2016;23(3):165–169 (in German). DOI: 10.1159/000447467.
- Листок-вкладыш — информация для пациента. Синупрет® экстракт, таблетки, покрытые оболочкой. (Электронный ресурс.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=a4432086-6645-4834-aa06-24fde1c960e7](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a4432086-6645-4834-aa06-24fde1c960e7) (дата обращения: 10.06.2022).
- Задорожный А.М., Кошкин А.Г., Соколов С.Я. и др. Справочник по лекарственным растениям. М.: Лесная промышленность; 1988.
- Турова А.Д., Сапожникова Э.Н. Лекарственные растения СССР и их применение. М.: Медицина; 1984.
- Горбунова Т.А. Лечение растениями. Рецептурный справочник. М.: АиФ; 1996.
- Virgin F., Zhang S., Schuster D. et al. The bioflavonoid compound, sinupret, stimulates transepithelial chloride transport in vitro and in vivo. *Laryngoscope*. 2010;120(5):1051–1056. DOI: 10.1002/lary.20871.
- Glatthaar-Saalmüller B., Rauchhaus U., Rode S. et al. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections. *Phytomedicine*. 2011;19(1):1–7. DOI: 10.1016/j.phymed.2011.10.010.
- Ismail C. [Pharmacology of Sinupret. Recent results on the rational for the Sinupret compound]. *HNO*. 2005;53(Suppl 1):S38–42 (in German). DOI: 10.1007/s00106-005-1235-0.
- Bachert C., Mondigler M., Steindl H. et al. Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group dose-finding study of herbal medicine (dry extract) BNO 1016 in acute rhinosinusitis (ARhSi-1). 84<sup>th</sup> Annual Meeting of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery. 2013.
- Jund R., Mondigler M., Steindl H. et al. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology*. 2012;50(4):417–426. DOI: 10.4193/Rhino.12.015.
- Jund R., Mondigler M., Stammer H. et al. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol*. 2015;135(1):42–50. DOI: 10.3109/00016489.2014.952047.
- Клинические рекомендации. Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит). М.; 2021.
- Centor R.M., Witherspoon J.M., Dalton H.P. et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making*. 1981;1(3):239–246. DOI: 10.1177/0272989X8100100304.
- Mclsaac W.J., White D., Tannenbaum D., Low D.E. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ*. 1998;158(1):75–83. PMID: 9475915.
- Fine A.M., Nizet V., Mandl K.D. Large-scale validation of the Centor and Mclsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med*. 2012;172(11):847–852. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.950.
- Эпидемиологический надзор и профилактика стрептококковой (группы А) инфекции: Методические указания. МУ 3.1.1885–04 (Утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 04.03.2004).
- Заплатников А.Л., Гирина А.А., Леписева И.В. и др. К вопросу о рациональной терапии острых респираторных инфекций у детей в условиях растущей антибиотикорезистентности. *Педиатрия (Приложение к журналу Consilium Medicum)*. 2018;4:37–41. DOI: 10.26442/24138460.2018.4.180133.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тонзилгон® Н. (Электронный ресурс.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=262b47b1-6c2c-49f6-b884-a9965a286d5a](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=262b47b1-6c2c-49f6-b884-a9965a286d5a) (дата обращения: 10.06.2022).
- Hostanska K., Melzer J., Amon A. et al. Anti-inflammatory abilities of Imupret®: Inhibition of IL-8 and human  $\beta$ -defensin 2 induced by LPS and IL-1 $\beta$  in lung epithelial A549 cells. *European Journal of Integrative Medicine*. 2008;1:12–12. DOI: 10.1016/J.EUJIM.2008.08.105.
- Вавилова В.П., Абрамов-Соммарива Д., Стайнл Г. и др. Клиническая эффективность и переносимость препарата Тонзилгон Н при лечении рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей у детей: неинтервенционное исследование в России. *РМЖ*. 2017;5:350–358.
- Дроздова М.В., Рязанцев С.В. Опыт применения препарата Тонзилгон Н при лечении хронического тонзиллита у часто болеющих детей. *Российская оториноларингология*. 2016;5(86):120–125. DOI: 10.18692/1810-4800-2016-5-120-125.
- Дрынов Г.И. Клинико-иммунологическая характеристика и эффективность консервативного лечения хронического тонзиллита у детей. *Современная педиатрия*. 2013;6(54):116–120.
- Шуматова Т.А., Катенкова Э.Ю., Гергерт А.В. и др. Клинический анализ применения препарата Тонзилгон Н у детей для лечения острых респираторных инфекций, сопровождающихся болью в горле. *Фарматека*. 2016;11:100–105.
- Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю. и др. Изучение эффективности и безопасности препарата Тонзилгон Н в лечении хронического фарингита. *Медицинский совет*. 2016;17:42–44. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-17-42-44.

35. Арефьева Н.А., Васяева А.А. Иммуноterapia при хронических фарингитах: показания, результаты. *PMЖ*. 2010;30:1864–1869.

36. Пикуза О.И., Садыкова Д.И., Генералова Е.В. Новый подход к реабилитации подростков с рекуррентными респираторными инфекциями. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(6):31–35.

37. Popovych V., Koshel I., Malofiihuk A. et al. A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing marshmallow root, chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute non-bacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years. *Am J Otolaryngol*. 2019;40(2):265–273. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.10.012.

38. Бойко Н.В., Летифов Г.М., Ким А.С., Стагниева И.В. Оценка эффективности лечения острого тонзиллофарингита при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2018;97(4):212–216.

39. Vavilova V., Abramov-Sommariva D., Steindl H. et al. Effectiveness and tolerability of Tonsilgon® N in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children: a non-interventional study in Russia. *Clinical Phytoscience*. 2016;2:6. DOI: 10.1186/s40816-016-0020-9.

40. Пискунов В.С., Никитин Н.А. Опыт применения препарата Тонзилгон® N в комплексном лечении хронического тонзиллита с промыванием небных миндалин у взрослых. *Consilium Medicum*. 2018;20(3):24–28.

41. Абдулкеримов Х.Т., Карташова К.И., Давыдов Р.С. и др. Сравнительная оценка эффективности лечения пациентов с субкомпенсированной формой хронического тонзиллита антисептическим средством растительного происхождения в комплексе со стандартной консервативной терапией: результаты открытого рандомизированного исследования. *Вестник оториноларингологии*. 2018;3:45–49. DOI: 10.17116/otorino201883345.

## References

1. Korsun V.F., Korsun Ye.V. *Phytotherapy: Traditions of Russian herbalism*. М.: Eksmo; 2010 (in Russ.).

2. *Modern herbal medicine*. Petkov V., ed. Sofiya: Meditsina i fizkul'tura; 1988 (in Russ.).

3. Komlev A.F., Stremoukhov A.A. *Acute respiratory viral diseases in general medical practice*. М.; 2004 (in Russ.).

4. Lazarevich I.L., Kozlov V.S. *Acute rhinosinusitis: diagnostics and treatment*. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2013;78(5):88–92 (in Russ.).

5. *Clinical guidelines. Acute sinusitis*. М.; 2021 (in Russ.).

6. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12. DOI: 10.4193/Rhino12.000.

7. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6 Suppl 1:S22–209. DOI: 10.1002/alf.21695.

8. Melzer J., Saller R., Schapowal A., Brignoli R. Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis. *Forsch Komplementmed*. 2006;13(2):78–87. DOI: 10.1159/000091969.

9. Passali D., Cambi J., Passali F.M., Bellussi L.M. *Phytoneering: a new way of therapy for rhinosinusitis*. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35(1):1–8.

10. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C.I. et al. EPOS 2020: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58 (Suppl. 29):53–95.

11. Koch A.K., Klose P., Lauche R. et al. [A Systematic Review of Phytotherapy for Acute Rhinosinusitis]. *Forsch Komplementmed*. 2016;23(3):165–169 (in German). DOI: 10.1159/000447467.

12. Package leaflet — information for the patient Sinupret® extract film-coated tablets. (Electronic resource.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=a4432086-6645-4834-aa06-24fdelc960e7](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a4432086-6645-4834-aa06-24fdelc960e7) (access date: 06.10.2022) (in Russ.).

13. Zadorozhnyy A.M., Koshkin A.G., Sokolov S.Ya. et al. *Handbook of medicinal plants*. М.: Lesnaya promyshlennost; 1988 (in Russ.).

14. Turova A.D., Sapozhnikova E.N. *Medicinal plants of the USSR and their application*. М.: Meditsina; 1984 (in Russ.).

15. Gorbunova T.A. *Plant treatment*. М.: AiF; 1996 (in Russ.).

16. Virgin F., Zhang S., Schuster D. et al. The bioflavonoid compound, sinupret, stimulates transepithelial chloride transport in vitro and in vivo. *Laryngoscope*. 2010;120(5):1051–1056. DOI: 10.1002/lary.20871.

17. Glatthaar-Saalmüller B., Rauchhaus U., Rode S. et al. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections. *Phytomedicine*. 2011;19(1):1–7. DOI: 10.1016/j.phymed.2011.10.010.

18. Ismail C. [Pharmacology of Sinupret. Recent results on the rationale for the Sinupret compound]. *HNO*. 2005;53(Suppl 1):S38–42 (in German). DOI: 10.1007/s00106-005-1235-0.

19. Bachert C., Mondigler M., Steindl H. et al. Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group dose-finding study of herbal medicine (dry extract) BNO 1016 in acute rhinosinusitis (ARhSi-1). 84th Annual

Meeting of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery. 2013.

20. Jund R., Mondigler M., Steindl H. et al. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology*. 2012;50(4):417–426. DOI: 10.4193/Rhino.12.015.

21. Jund R., Mondigler M., Stammer H. et al. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol*. 2015;135(1):42–50. DOI: 10.3109/00016489.2014.952047.

22. *Clinical guidelines. Acute tonsillitis and pharyngitis (Acute tonsillopharyngitis)*. М.; 2021 (in Russ.).

23. Centor R.M., Witherspoon J.M., Dalton H.P. et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making*. 1981;1(3):239–246. DOI: 10.1177/0272989X8100100304.

24. McIsaac W.J., White D., Tannenbaum D., Low D.E. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ*. 1998;158(1):75–83. PMID: 9475915.

25. Fine A.M., Nizet V., Mandl K.D. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med*. 2012;172(11):847–852. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.950.

26. *Epidemiological surveillance and prevention of streptococcal (group A) infection. Methodical instructions*. MU 3.1.1885–04 (Approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on 03.04.2004) (in Russ.).

27. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Lepiseva I.V. et al. On the issue of rational treatment of acute respiratory infections in children under conditions of growing antibiotic resistance. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018;4:37–41 (in Russ.). DOI: 10.26442/24138460.2018.4.180133.

28. Instructions for use of the medicinal product for medical use Tonsilgon® N. (Electronic resource.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=262b47b1-6c2c-49f6-b884-a9965a286d5a](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=262b47b1-6c2c-49f6-b884-a9965a286d5a). (access date: 06.10.2022) (in Russ.).

29. Hostanska K., Melzer J., Amon A. et al. Anti-inflammatory abilities of Imupret®: Inhibition of IL-8 and human β-defensin 2 induced by LPS and IL-1β in lung epithelial A549 cells. *European Journal of Integrative Medicine*. 2008;1:12–12. DOI: 10.1016/J.EUJIM.2008.08.105.

30. Vavilova V.P., Abramov-Sommariva D., Stayndl G. et al. Clinical efficacy and tolerability of Tonsilgon N in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children: a non-interventional study in Russia. *RMJ*. 2017;5:350–358 (in Russ.).

31. Drozdova M.V., Ryazantsev S.V. The experience of administration of the preparation tonsilgon n in treatment of chronic tonsillitis in sickly children. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2016;5(86):120–125 (in Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2016-5-120-125.

32. Drynov G.I. Clinical and immunological characteristics and effectiveness of conservative treatment of chronic tonsillitis in children. *Sovremennaya pediatriya*. 2013;6(54):116–120 (in Russ.).

33. Shumatova T.A., Katenkova E.Yu., Gergert A.V. et al. Clinical analysis of the use of Tonsilgon N in children for the treatment of acute respiratory infections accompanied by sore throat. *Farmateka*. 2016;11:100–105 (in Russ.).

34. Kryukov A.I., Kunel'skaya N.L., Tsarapkin G.Yu. et al. The study of the efficacy and safety of tonsilgon® n in the treatment of chronic pharyngitis. *Medical Council*. 2016;17:42–44 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-17-42-44.

35. Aref'yeva N.A., Vasyayeva A.A. Immunotherapy for chronic pharyngitis: indications, results. *RMJ*. 2010;30:1864–1869 (in Russ.).

36. Pikuza O., Sadykova D., Generalova E. A new approach to rehabilitation of juveniles with recurrent respiratory infections. *Current Pediatrics*. 2007;6(6):31–35 (in Russ.).

37. Popovych V., Koshel I., Malofiihuk A. et al. A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing marshmallow root, chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute non-bacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years. *Am J Otolaryngol*. 2019;40(2):265–273. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.10.012.

38. Boyko N.V., Letifov G.M., Kim A.S., Stagnieva I.V. Evaluation of efficacy of treatment of acute tonsillopharyngitis associated with acute respiratory viral infections in children. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2018;97(4):168–172 (in Russ.).

39. Vavilova V., Abramov-Sommariva D., Steindl H. et al. Effectiveness and tolerability of Tonsilgon® N in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children: a non-interventional study in Russia. *Clinical Phytoscience*. 2016;2:6. DOI: 10.1186/s40816-016-0020-9.

40. Piskunov V.S., Nikitin N.A. Experience of the usage of Tonsilgon® N in the complex treatment of chronic tonsillitis with irrigations of palatine tonsils in adults. *Consilium Medicum*. 2018;20(3):24–28 (in Russ.).

41. Abdulkarimov Kh.T., Kartashova K.I., Davydov R.S. et al. Comparative evaluation of the effectiveness of treatment of patients with subcompensated chronic tonsillitis with an antiseptic herbal remedy in combination with standard conservative therapy: results of an open randomized trial. *Vestnik otorinolaringologii*. 2018;3:45–49 (in Russ.). DOI: 10.17116/otorino201883345.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Стремоухов Анатолий Анатольевич** — д.м.н., профессор, директор института методологии профессионального развития, заведующий кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0002-4393-3543.

**Заплатников Андрей Леонидович** — д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой неонатологии им. профессора В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

**Власова Надежда Леонидовна** — врач общей практики, председатель Ассоциации врачей первичного звена СИРАНО; 117587, Россия, г. Москва, Варшавское ш., д. 125Ж, к. 6; ORCID iD 0000-0002-4062-0138.

**Смирнова Маргарита Александровна** — к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0001-7210-6363.

**Контактная информация:** Заплатников Андрей Леонидович, e-mail: zaplatnikov@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 06.07.2022.

**Поступила после рецензирования** 29.07.2022.

**Принята в печать** 23.08.2022.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Anatoly A. Stremoukhov** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Director of the Institute of Professional Development Methodology, Head of the Department of General Physician Practice and Outpatient Care, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4393-3543.

**Andrey L. Zaplatnikov** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Vice-chancellor for Instructional Work, Head of the Prof. N.N. Gavryushov Department of Neonatology, professor of the Acad. G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

**Nadezhda L. Vlasova** — general practitioner, Chairperson of the Association of Primary Care Physicians SIRANO, 125ZH/6, Varshavskoe road, Moscow, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4062-0138.

**Margarita A. Smirnova** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of General Physician Practice and Outpatient Care, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7210-6363.

**Contact information:** Andrey L. Zaplatnikov, e-mail: zaplatnikov@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received** 06.07.2022.




**Revised** 29.07.2022.

**Accepted** 23.08.2022.

**НОВИНКА**

Растительный лекарственный препарат

**Синупрет® экстракт**

-  Способствует устранению заложенности носа
-  Обладает противовирусным действием<sup>1</sup>
-  Помогает ускорить выздоровление

**4-х КРАТНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ\***

\* по сравнению с Синупрет® таблетки. 1. Глатхаар-Заальмюллер Б. и соавт. Антивирусное действие двух форм растительного лекарственного препарата Синупрет против вирусов, вызывающих респираторные инфекции при исследовании in vitro. Фитомедицина 19 (2011) 1-7.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

[www.sinupret.com](http://www.sinupret.com)




100-ЛЕТ  
САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЕ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ХII СЪЕЗД ВСЕРОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ЭПИДЕМИОЛОГОВ, МИКРОБИОЛОГОВ И ПАРАЗИТОЛОГОВ



**УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!**

Приглашаем Вас принять участие в работе  
ХII Съезда Общероссийской общественной организации  
«Всероссийское научно-практическое общество  
эпидемиологов, микробиологов и паразитологов».

**26-28 октября 2022 г.**

г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36

[WWW.СЪЕЗД-ВНОЭМП.РФ](http://WWW.СЪЕЗД-ВНОЭМП.РФ)



DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-427-432

## Нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации у больных с микрососудистой стенокардией

И.А. Леонова, О.В. Захарова, С.А. Болдуева

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение:** в патогенезе развития микрососудистой стенокардии (МСС) играют роль нарушения как эндотелий-независимой, так эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), вклад которых может быть различен.

**Цель исследования:** изучение ЭЗВД у пациентов с первичной МСС.

**Материал и методы:** в открытое проспективное исследование включено 60 пациентов (средний возраст 57,3±6,4 года) с МСС, подтвержденной клинической картиной (ангинозные боли), данными коронарографии (отсутствие стенозирования коронарных артерий), положительным стресс-тестом (болевого синдром и/или ишемическая депрессия сегмента ST на ≥2 мм при тредмил-тесте), позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ) миокарда с пробами (холодовая и с аденозином). Пациентов, у которых диагностированы заболевания, способные приводить к вторичной микроваскулярной дисфункции, не включали в исследование. Для оценки процессов ЭЗВД всем пациентам были выполнены: периферическая артериальная тонометрия (ПАТ), оценка уровня циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭК), высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), эндотелина-1 (ЭТ-1) крови, общего антиоксидантного статуса, проанализированы результаты холодного теста при выполнении ПЭТ.

**Результаты исследования:** большинство обследованных составили женщины (81,7%), из них 93,9% находились в постменопаузе. У всех пациентов с МСС по данным ПЭТ миокарда с холодной пробой выявлялись признаки нарушения ЭЗВД в виде снижения коронарного кровотока по трем коронарным артериям. При проведении ПАТ индекс реактивной гиперемии был снижен (<1,67) у всех обследованных больных и составил 1,43±0,15. По результатам лабораторных исследований отмечалось повышение уровня ЭТ-1 и ЦЭК — 3,335 [1,545; 3,952] фмоль/л и 14±8 кл/3×10<sup>5</sup> лейкоцитов соответственно. Содержание СРБ было равно 4,44 [1,02; 4,45] мг/л. Общая антиоксидантная активность была снижена у 53 (88%) пациентов, средние значения показателя составили 289,03±52,14 мкмоль/л.

**Заключение:** у всех обследованных пациентов с первичной МСС по данным лабораторных и инструментальных исследований выявлены признаки дисфункции эндотелия, а именно нарушения ЭЗВД.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** микрососудистая стенокардия, периферическая артериальная тонометрия, эндотелий-зависимая вазодилатация, позитронно-эмиссионная томография.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Леонова И.А., Захарова О.В., Болдуева С.А. Нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации у больных с микрососудистой стенокардией. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(8):427–432. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-427-432.

## Disorders of endothelium-dependent vasodilation in patients with microvascular angina

I.A. Leonova, O.V. Zakharova, S.A. Boldueva

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background:** disorders of both endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation play a role in the pathogenesis of microvascular angina (MVA), the contribution of which may be different.

**Aim:** to study the processes of endothelium-dependent vasodilation (EDV) in patients with primary MVA.

**Patients and Methods:** an open prospective study included 60 patients (mean age 57.3±6.4 years) with MVA, confirmed clinical picture (chest pain), coronary angiography data (the absence of coronary artery stenosis), positive stress test (pain syndrome and/or ST segment depression by ≥2 mm by treadmill exercise stress test), positron emission tomography (PET) myocardial perfusion imaging (MPI) with tests (cold pressor test and with adenosine). Patients with diseases that can lead to secondary microvascular dysfunction were not included in the study. To evaluate the processes of EDV, all patients underwent the following evaluations: peripheral arterial tonometry (PAT), assessment of circulating endothelial cells (CEC), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), endothelin-1 (ET-1), total antioxidant status. Adding that, the results of a cold pressor test during PET were analyzed.

**Results:** the majority of the examined patients were women — 81.7%. Most of the female patients included in the study (93.9%) were postmenopausal. In all patients with MVA, according to the data of PET MPI with cold pressor test, signs of EDV disorder were detected as a decrease in coronary blood flow through the three coronary arteries. During PET, the index of reactive hyperemia was reduced (<1,67) in all examined patients and amounted to 1.43±0.15. According to the results of laboratory studies, there was an increase in the level of ET-1 and CEC — 3,335 [1,545; 3,952] fmol/L and 14±8 cells/3×10<sup>5</sup> leukocytes, respectively. The CRP level was 4,44 [1.02; 4.45] mg/L. The total antioxidant capacity was reduced in 53 (88%) patients, the average values of the indicator were 289,03±52,14 μmol/L.

**Conclusion:** according to laboratory and instrumental studies, signs of endothelial dysfunction, namely disorders of EDV, were revealed in all examined patients with primary MVA.

**KEYWORDS:** microvascular angina, peripheral arterial tonometry, endothelium-dependent vasodilation, positron emission tomography.

**FOR CITATION:** Leonova I.A., Zakharova O.V., Boldueva S.A. Disorders of endothelium-dependent vasodilation in patients with microvascular angina. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(8):427–432 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-427-432.

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным рекомендациям, российским и международным консенсусам микрососудистая стенокардия (МСС) рассматривается как вариант ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Установление диагноза, согласно современному представлению о болезни [3–6], помимо клинических и электрокардиографических доказательств ишемии миокарда, отсутствия гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий (КА) требует выполнения исследований, подтверждающих наличие как снижения коронарного резерва, так и микроваскулярных расстройств. Для этого могут применяться неинвазивные (позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) миокарда, магнитно-резонансная томография и однофотонная эмиссионная компьютерная томография, контрастная эхокардиография) и инвазивные интракоронарные методики с использованием вазоактивных тестов [6, 7].

Патогенез первичной МСС изучается на протяжении десятков лет. В настоящее время доказано, что микроваскулярные расстройства являются основным механизмом заболевания [8, 9]. В основе МСС, по мнению большинства авторов, лежит патология преартериол и артериол, при которой снижается их вазодилататорная способность и/или увеличивается склонность к вазоспазму. Описаны нарушения как эндотелий-независимой, так и эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) [3–6]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является ведущей причиной этих нарушений [9, 10]. Главными причинами ЭД у пациентов с МСС являются повышение продукции эндотелина, снижение продукции оксида азота (NO), антиоксидантные нарушения, хроническое системное субклиническое воспаление и т. п. Так как МСС в основном страдают женщины в период пери-, пре- и постменопаузы, гормональная дисфункция, а именно дефицит эстрогенов, рассматривается как еще один механизм заболевания. На развитие ЭД влияют также и традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет (СД), ожирение, дислипидемия [8–10]. В ряде случаев у пациентов наблюдаются расстройства как ЭЗВД, так и эндотелий-независимой вазодилатации, причем последние более выражены у лиц, у которых микроваскулярная дисфункция носит вторичный характер [8]. Поэтому представляет интерес оценка степени выраженности нарушений ЭЗВД у больных именно с первичной МСС.

**Цель исследования:** изучение ЭЗВД у лиц с первичной МСС.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное исследование было включено 60 пациентов с МСС. Критерии включения в исследование: болевой синдром в грудной клетке (ангинозные боли), отсутствие изменений в КА при диагностической коронарографии (КАГ), положитель-

ный тест с физической нагрузкой (тредмил), нарушение перфузии миокарда и снижение коронарного резерва по результатам ПЭТ миокарда с функциональными пробами (холодовая проба, проба с аденозином). Критерии исключения: СД, артериальная гипертензия (АГ) 3-й степени, клапанные пороки сердца, гипертрофия левого желудочка любого генеза, кардиомиопатии, полная блокада левой ножки пучка Гиса, системные заболевания соединительной ткани, наличие мышечных мостиков по данным КАГ.

Следующим этапом всем пациентам была выполнена периферическая артериальная тонометрия (ПАТ), а также лабораторные исследования: определение уровня эндотелина-1 (ЭТ-1), количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) и оценка общего антиоксидантного статуса.

Позитронно-эмиссионную томографию миокарда с  $^{13}\text{N}$ -аммонием (трансмиссионное и эмиссионное сканирование) выполняли на аппарате Ecat-Exact-47 (Siemens, Германия). Исследование проводили в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России [11]. Перфузию миокарда изучали в покое, при холодной пробе, в аденозиновом тесте.

Периферическую артериальную тонометрию проводили с помощью прибора Endo-PAT2000. Индекс реактивной гиперемии (RHI) рассчитывался автоматически: отношение на стороне окклюзии и контроля относительных изменений объемного кровотока, с учетом коэффициента, который зависел от начальной амплитуды пульса. Дисфункция эндотелия определялась при снижении значения RHI  $<1,67$  [12].

Содержание ЭТ-1 в сыворотке периферической крови оценивали при помощи метода иммуноферментного анализа (тест-система Endotelin 1–21 Biomydica Gruppe). Нормальным уровнем ЭТ-1 считался 0,26 фмоль/л.

Количество ЦЭК в периферической крови оценивали при помощи цитофлуориметра CYTOMICSFC 500 (BectonCoulter, США) по стандартной методике.

Общий антиоксидантный статус (АОС) в плазме исследовали фотометрическим методом (ЗАО «БиоХимМак», Россия). За норму принято значение 305 мкмоль/л. При высоком АОС значения составляют  $>320$  мкмоль/л, при среднем — 280–320 мкмоль/л, при низком —  $<280$  мкмоль/л.

Все участники подписали информированное согласие, протокол исследования получил одобрение комитета по этике ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета программ Statistica v. 6.1 (StatSoft®, США) и графического интерфейса пакетов Statistica и Excel. Результаты представлены как среднее арифметическое значение показателя (M) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ) ( $M \pm \sigma$ ) или его медиана (Me) и нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили (Me [Q1; Q3]).



## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди обследованных преобладали женщины (81,7%), у большинства (93,8%) из них зафиксирована постменопауза. Средний возраст пациентов составил  $57,3 \pm 6,4$  года, анамнез заболевания — 1–6 лет (табл. 1). Все участники исследования были некурящими.

Во время холодовой пробы при ПЭТ у всех обследуемых отмечались либо незначительный (<25%) прирост, либо снижение коронарного кровотока по трем основным КА после стимуляции холодом, что свидетельствовало о наличии нарушений ЭЗВД (табл. 2, см. рисунок).

По данным ПАТ среднее значение индекса RHI составило  $1,43 \pm 0,15$ , у всех больных показатель был <1,67.

По данным лабораторных исследований у 88,3% пациентов имело место снижение АОС, средние значения составили  $289,03 \pm 52,14$  мкмоль/л. У всех больных показатели СРБ были ниже 10 мг/л, составив  $4,44 [1,02; 4,45]$  мг/л. У пациентов с МСС отмечался рост значений ЭТ-1 (>0,26 фмоль/л), средний показатель составил  $3,335 [1,545; 3,952]$  фмоль/л. У всех больных наблюдалось нарастание числа ЦЭК —  $14 \pm 8$  кл/ $3 \times 10^5$  лейкоцитов.

Таким образом, полученные данные продемонстрировали, что у пациентов с МСС выявлялись лабораторные и инструментальные признаки дисфункции эндотелия.

## ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день можно с уверенностью сказать, что ишемия миокарда лежит в основе МСС и причиной этого являются микроваскулярные нарушения [2, 6, 8, 9]. Без выявления микроваскулярной дисфункции невозможна диагностика МСС [5, 13–16]. Основной причиной микроваскулярных расстройств является ЭД, а именно нарушения ЭЗВД на уровне коронарных микрососудов, что ведет к снижению коронарного резерва. Это подтверждается также и тем, что МСС преимущественно дебютирует у женщин в перименопаузальный период, когда происходит снижение уровня половых гормонов, в частности эстрогенов, положительное влияние которых на функцию эндотелия давно установлено. Традиционные факторы риска, а именно умеренная АГ, дислипидемия, инсулинорезистентность, также способствуют развитию ЭД [9, 10]. Наша группа больных была представлена преимущественно женщинами, находящимися в периоде менопаузы, что подтверждает вклад в патогенез заболевания механизма дефицита эстрогенов. У большинства пациентов имелись факторы риска ИБС, отягощенная наследственность и нарушения липидного обмена.

Снижение коронарного резерва и наличие нарушений ЭЗВД у обследованных больных в настоящем исследовании подтверждается результатами ПЭТ миокарда с холодным тестом, при котором у всех обследуемых было отмечено уменьшение коронарного кровотока по всем КА в ответ на холод. Согласно проведенным ранее исследованиям традиционно используемый для диагностики МСС тест с адеинозином служит для интегративной оценки функции коронарной микроциркуляции, поскольку сочетает как преимущественно эндотелий-независимый механизм (изменение тонуса гладкой мускулатуры резистивных сосудов), так и частично эндотелий-зависимый механизм, в то время как изменение миокардиального кровотока в ответ на холодовую пробу обеспечивает более подробную информацию, касающуюся ЭЗВД [14–20].

**Таблица 1.** Характеристика пациентов

**Table 1.** Characteristics of patients

Показатель Indicator	Значение Value
Женщины / Female, n (%)	49 (81,7)
Средний возраст, лет / Mean age, years, M±σ	57,3±6,4
Число женщин в менопаузе Number of menopausal female patients, n (%)	46 (93,9)
Число женщин с сохраненной менструальной функцией Number of female with preserved menstrual function, n (%)	3 (6,1)
Наследственность (ИБС) / Heredity (CHD), n (%)	41 (68,3)
Нарушение липидного спектра / Lipid profile disorder, n (%)	53 (83,3)
АГ 1-й степени / Stage I hypertension, n (%)	9 (15)
АГ 2-й степени / Stage II hypertension, n (%)	39 (65)

Note. CHD — coronary heart disease.

**Таблица 2.** Результаты оценки миокардиального кровотока и коронарного резерва с помощью ПЭТ миокарда

**Table 2.** Assessment results of myocardial blood flow and coronary flow reserve using positron emission tomography myocardial perfusion imaging

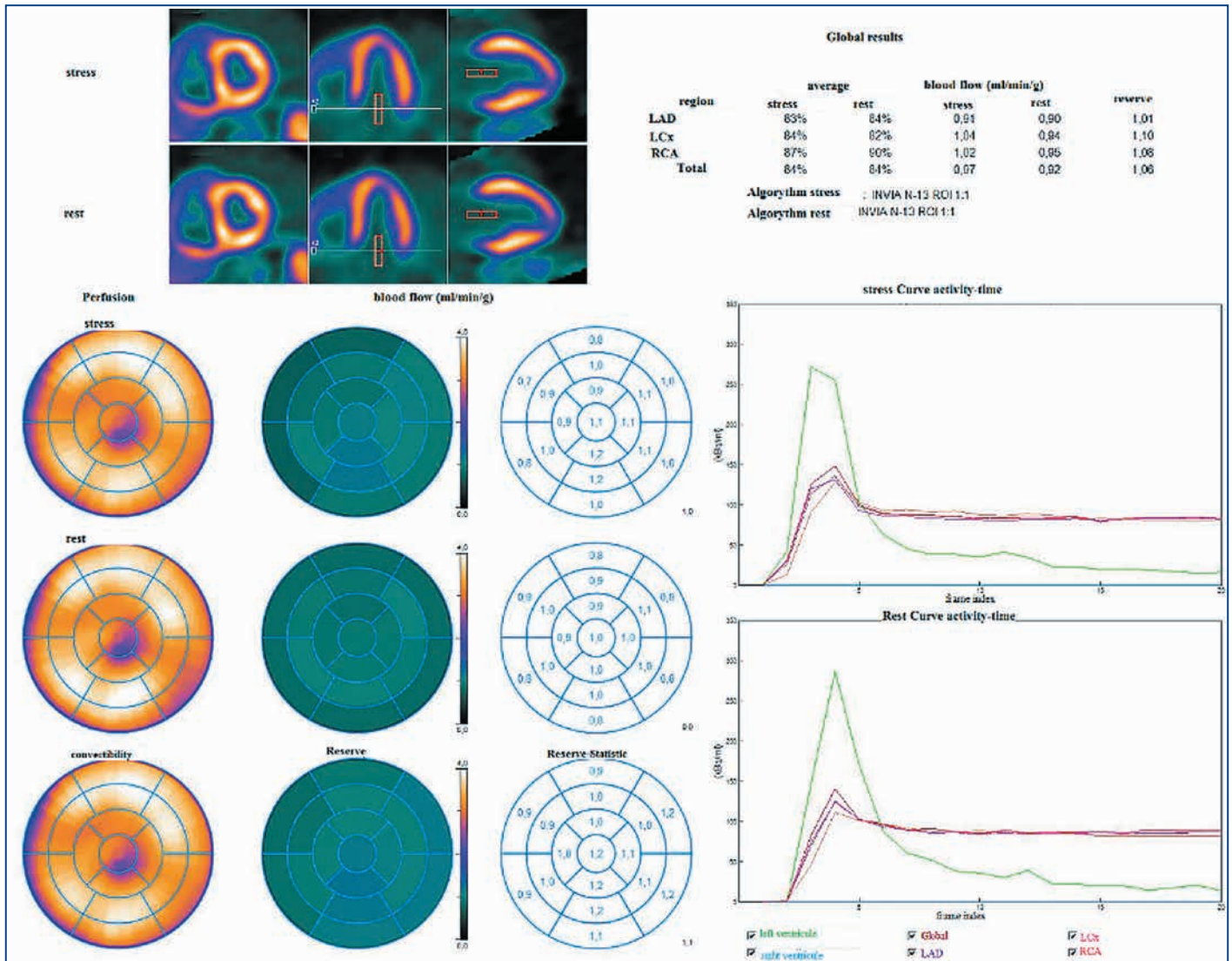
Показатель Indicator	Значение Value
МК ПМЖА, мл / 100 г/мин AIVA MBF, mL / 100 g/min, M±σ	
в покое / at rest	95,1±24,0
при холодном тесте / during cold pressor test	92,4±30,6
МК ОА, мл / 100 г/мин / CA MBF, mL/100 g/min, M±σ	
в покое / at rest	96,8±26,9
при холодном тесте / during cold pressor test	95,1±33,0
МК ПКА, мл / 100 г/мин / RCA MBF, mL/100 g/min, M±σ	
в покое / at rest	95,4±28,0
при холодном тесте / during cold pressor test	93,0±34,4
РЭЗВД ПМЖА / EDVR AIVA, Me [Q1; Q3]	-2,1 [-28,6; 17,6]
РЭЗВД ОА / CA AIVA, Me [Q1; Q3]	1,8 [-19,5; 19,3]
РЭЗВД ПКА / RCA AIVA, Me [Q1; Q3]	-8,5 [-20,0; 18,8]

Примечание. МК — миокардиальный кровоток, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, РЭЗВД — резерв эндотелий-зависимой вазодилатации.

Note. MBF — myocardial blood flow, AIVA — anterior interventricular artery, CA — circumflex artery, RCA — right coronary artery, EDVR — endothelium-dependent vasodilation reserve.

О дисфункции эндотелия помимо указанных признаков свидетельствует снижение индекса реактивной гиперемии по данным ПАТ, а также лабораторные данные в виде повышения уровня ЦЭК и ЭТ-1.

Известно, что к ЭД приводит субклиническое хроническое воспаление [13, 15, 21]. G.A. Lanza et al. [22] продемонстрировали, что у пациентов с МСС более высокие концентрации СРБ и интерлейкина-1 в сравнении с контрольной группой здоровых лиц и больными с атеросклерозом КА. В наших предыдущих работах микроваскуляр-



**Рисунок.** Данные ПЭТ миокарда у пациента с МСС. Пример изменения миокардиального кровотока и коронарного резерва в покое и при холодном тесте (стресс)

**Figure.** PET myocardial perfusion imaging data in a patient with MVA. An example of changes in myocardial blood flow and coronary flow reserve at rest and during cold pressor test (stress)

Stress — стресс (холодовой тест), rest — покой, perfusion — перфузия, blood flow (ml/min/g) — кровоток (мл/мин/г), global results — общие результаты, region — бассейн, LAD — передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА), LCx — огибающая артерия (ОА), RCA — правая коронарная артерия (ПКА), total — суммарно, curve activity-time — кривая активности — время.

Кривые: зеленая — левый желудочек, голубая — правый желудочек, бордовая — глобальный показатель, синяя — ПМЖА, розовая — ОА, красная — правая коронарная артерия.

ные расстройства, ЭТ-1, выявленные у больных с МСС при проведении ПЭТ с диагностическими тестами, ПАТ, бульбарной микроскопии, т. е. патология микроциркуляции на уровне не только КА, были тесно связаны с уровнем медиаторов системных воспалительных реакций (фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин-6) [12].

В исследованиях [22, 23] продемонстрирована связь между уровнем СРБ, ЭД и степенью выраженности клинических проявлений у больных с МСС. Согласно данным А. Rescio-Mayoral et al. [24] у тех пациентов с МСС, у которых уровень СРБ превышал 3 мг/л, были выявлены более выраженные ишемические изменения на ЭКГ, снижение коронарного резерва кровотока при проведении ПЭТ. В нашей группе больных с МСС показатели СРБ составили в среднем 4,44 мг/л. Необходимо отметить, что мы тщательно подходили к отбору пациентов и не

включали в исследование лиц с потенциальными воспалительными заболеваниями.

При развитии ишемии наблюдается нарастание процессов свободного окисления, что связывают с антиоксидантной недостаточностью, а это, в свою очередь, способствует прогрессированию ЭД [25]. По нашим данным, у большинства пациентов с МСС также отмечалось снижение АОС.

Таким образом, у всех обследованных больных с МСС выявлялись определенные разными способами признаки нарушений ЭЗВД.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе МСС важную роль играет патология как эндотелий-независимой, так и эндотелий-зависимой регуляции коронарного микроциркуляторного кро-

вотока. Согласно полученным нами данным нарушения ЭЗВД вследствие дисфункции эндотелия являются основным механизмом первичной микроваскулярной дисфункции. К сожалению, из-за отсутствия в Российской Федерации ацетилхолина для внутрикоронарного введения невозможно было проведение инвазивного исследования для подтверждения микроциркуляторного коронаростазма у обследованных пациентов с МСС. Доказательства нарушения ЭЗВД были получены при проведении ПЭТ миокарда с холодной пробой, дисфункция эндотелия подтверждена снижением RNI по результатам выполнения ПАТ, увеличением числа ЦЭК, повышением уровня ЭТ-1. Необходимо отметить, что в изучении патогенеза МСС в последнее десятилетие достигнут явный прогресс; современные методы неинвазивной и, в первую очередь, инвазивной диагностики позволяют подтвердить снижение коронарного резерва вследствие расстройств микроциркуляции, однако в лечении таких пациентов успех не столь очевиден.

### Литература / References

- Makarović Z., Makarović S., Bilić-Ćurčić I. et al. Nonobstructive coronary artery disease — clinical relevance, diagnosis, management and proposal of new pathophysiological classification. *Acta Clin Croat.* 2018;57(3):528–541. DOI: 10.20471/acc.2018.57.03.17.
- Sechtem U., Brown D., Godo S. et al. Ovascular dysfunction in stable ischaemic heart disease (non-obstructive coronary artery disease and obstructive coronary artery disease). *Cardiovasc Res.* 2020;116(4):771–786. DOI: 10.1093/cvr/cvaa005.
- Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Ong P., Camici P.G., Beltrame J.F. et al.; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol.* 2018;250:16–20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
- Kunadian V., Chieffo A., Camici P.G. et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J.* 2020;41:3504–3520. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa503.
- Tonet E., Pompei G., Faragasso E. et al. Coronary Microvascular Dysfunction: PET, CMR and CT Assessment. *J Clin Med.* 2021;10(9):1848. DOI: 10.3390/jcm10091848.
- Crea F., Camici P.G., Merz C.N.B. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J.* 2014;35(17):1101–1111. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz513.
- Lanza G.A., De Vita A., Kaski J.C. 'Primary' Microvascular Angina: Clinical Characteristics, Pathogenesis and Management. *Interv Cardiol.* 2018;13(3):108–111. DOI: 10.15420/icr.2018.15.2.
- Suzuki H. Different definition of microvascular angina. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(12):1360–1366. DOI: 10.1111/eci.12552.
- Рыжкова Д.В., Колесниченко М.Г., Болдуева С.А. и др. Изучение состояния коронарной гемодинамики методом позитронной эмиссионной томографии у пациентов с кардиальным синдромом Х. *Сибирский медицинский журнал.* 2012;27(2):50–56.
- Ryzhkova D.V., Kolesnichenko M.G., Boldueva S.A., Kostina I.S. The assessment of coronary haemodynamics in patients with cardiac X syndrome using positron emission tomography. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2012;27(2):50–56 (in Russ.).
- Липунова А.С., Болдуева С.А., Леонова И.А. и др. Роль дисфункции эндотелия в генезе кардиального синдрома Х. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2013;46(1):38–42. [Lipunova A.S., Boldueva S.A., Leonova I.A. et al. The role of dysfunction of endothelium in genesis of cardiac X syndrome. *Preventive and clinical medicine.* 2013;1(46):38–42 (in Russ.).]
- Болдуева С.А., Леонова И.А. Первичная микроваскулярная стенокардия (кардиальный синдром Х). Спорные и нерешенные вопросы: терминология, дефиниции, патогенетические механизмы. *Сердце.* 2016;15(4):223–234. DOI: 10.18087/rhj.2016.4.2196. [Boldueva S.A., Leonova I.A. Primary microvascular angina (cardiac syndrome X). Controversial and unresolved issues: terminology, definitions, pathogenetic mechanisms. *Heart.* 2016;15(4):223–234 (in Russ.). DOI: 10.18087/rhj.2016.4.2196.
- Liu A., Wijesurendra R.S., Liu J.M. et al. Diagnosis of Microvascular Angina Using Cardiac Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(9):969–979. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.046.
- Ford T.J., Rocchiccioli P., Good R. et al. Systemic microvascular dysfunction in microvascular and vasospastic angina. *Eur Heart J.* 2018;39(46):4086–4097. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy529.
- Lancelotti P., Yun Go Y., Nchimi A. Stress imaging versus fractional flow reserve: what comes first — the chicken or the egg? *Eur Heart J.* 2022;43(33):3129–3131. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac287.
- Schindler T.H., Nitzsche E.U., Olschewski M. et al. PET-measured responses of MBF to cold pressor testing correlate with indices of coronary vasomotion on quantitative coronary angiography. *J Nucl Med.* 2004;45(3):419–428. DOI: 10.1097/00006231-200404000-00092.
- Campisi R., Marengo F.D. Coronary microvascular dysfunction in women with nonobstructive ischemic heart disease as assessed by positron emission tomography. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(2):196–205. DOI: 10.21037/cdt.2017.04.08.
- Fischer-Rasokat U., Spyridopoulos I., Walter J. et al. Microvascular dysfunction and pulse wave reflection characterize different vascular pathologies in patients at cardiovascular risk. *Vasa.* 2012;41(3):192–199. DOI: 10.1024/0301-1526/a000185.
- Porro B., Eligini S., Veglia F. et al. Nitric oxide synthetic pathway in patients with microvascular angina and its relations with oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:726539. DOI: 10.1155/2014/726539.
- Ong P., Sivanathan R., Borgulya G. et al. Obesity, inflammation and brachial artery flow-mediated dilatation: therapeutic targets in patients with microvascular angina (cardiac syndrome X). *Cardiovasc Drugs Ther.* 2012;26(3):239–244. DOI: 10.1007/s10557-012-6382-4.
- Lanza G.A., Sestito A., Cammarota G. et al. Assessment of systemic inflammation and infective pathogen burden in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol.* 2004;94(1):40–44. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.03.027.
- Tondi P., Santoliquido A., Di Giorgio A. et al. Endothelial dysfunction as assessed by flow-mediated dilation in patients with cardiac syndrome X: role of inflammation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;5(9):1074–1077. PMID: 22013731.
- Recio-Mayoral A., Rimoldi O.E., Camici P.G., Kaski J.C. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(6):660–667. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.12.011.
- On Y.K., Park R., Hyon M.S. et al. Are low total serum antioxidant status and elevated levels of C-reactive protein and monocyte chemotactic protein-1 associated with cardiac syndrome X? *Circ J.* 2005;69(10):1212–1217. DOI: 10.1253/circj.69.1212.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Леонова Ирина Анатольевна** — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-8472-8343.

**Захарова Ольга Владимировна** — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-6878-2550.

**Болдуева Светлана Афанасьевна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-1898-084X.

**Контактная информация:** Леонова Ирина Анатольевна, e-mail: [ivanov\\_leonova@mail.ru](mailto:ivanov_leonova@mail.ru).

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 25.02.2022.

**Поступила после рецензирования** 24.03.2022.

**Принята в печать** 18.04.2022.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Irina A. Leonova** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8472-8343.

**Olga V. Zakharova** — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6878-2550.

**Svetlana A. Boldueva** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1898-084X.

**Contact information:** Irina A. Leonova, e-mail: [ivanov\\_leonova@mail.ru](mailto:ivanov_leonova@mail.ru).

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received** 25.02.2022.

**Revised** 24.03.2022.

**Accepted** 18.04.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-433-442

## Опыт применения калия и магния аспарагината в терапии сердечно-сосудистых заболеваний

А.А. Ялымов<sup>1</sup>, Ю.Е. Ефремова<sup>2</sup>, Г.Г. Шехян<sup>1</sup>, Т.Г. Чараева<sup>1</sup><sup>1</sup>ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются вопросы эффективности и профиля безопасности препаратов калия и магния аспарагината у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Имеются данные о важной роли дефицита калия и магния в генезе ССЗ и увеличении смертности. Гипокалиемию и гипомagneмию часто регистрируют у пациентов кардиологического профиля. Освещены результаты многоцентровых рандомизированных исследований у больных с ССЗ (артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма). В статье представлены два клинических наблюдения успешного применения препаратов калия и магния аспарагината (препарата Панангин®, «Гедеон Рихтер») в лечении сердечно-сосудистых осложнений, связанных с электролитным дисбалансом. Полученные результаты многочисленных исследований пациентов с ССЗ дают основание считать, что дополнительное назначение калия и магния аспарагината к основной терапии способствует повышению эффективности проводимого лечения. Таким образом, применение калия и магния аспарагината может быть рекомендовано пациентам кардиологического профиля.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** калия и магния аспарагинат, Панангин, гипомagneмия, гипокалиемия, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, удлинённый интервал QT, аритмии сердца, желудочковая тахикардия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Ялымов А.А., Ефремова Ю.Е., Шехян Г.Г., Чараева Т.Г. Опыт применения калия и магния аспарагината в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(8):433–442. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-433-442.

## Experience with the use of potassium and magnesium aspartate in the treatment of cardiovascular diseases

A.A. Yalymov<sup>1</sup>, Yu.E. Efremova<sup>2</sup>, G.G. Shekhyan<sup>1</sup>, T.G. Charaeva<sup>1</sup><sup>1</sup>M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Acad. E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

The article discusses the efficacy and safety profile of potassium and magnesium aspartate agents in the treatment of patients with cardiovascular diseases (CVD). The data demonstrate that potassium and manganese deficiency play an important role in the etiology of CVD and the increased mortality. Hypokalemia and hypomagnesemia are frequently reported in patients with cardiological disorders. The article elucidates the results of multi-center randomized trials in patients with CVD (arterial hypertension, ischemic heart diseases, and cardiac arrhythmia). Also, the article presents two clinical cases with the successful use of potassium and magnesium aspartate (Panangin®, Gedeon Richter) in the treatment of cardiovascular complications associated with electrolyte imbalance. Based on the results of multiple studies involving CVD patients it is suggested that the addition of potassium and magnesium aspartate to the essential therapy improves the effectiveness of CVD management. Thus, potassium and magnesium aspartate can be recommended to cardiac patients.

**KEYWORDS:** potassium and magnesium aspartate, Panangin, hypomagnesemia, hypopotassemia, arterial hypertension, ischemic heart disease, myocardial infarction, prolonged QT interval, cardiac arrhythmias, ventricular tachycardia.

**FOR CITATION:** Yalymov A.A., Efremova Yu.E., Shekhyan G.G., Charaeva T.G. Experience with the use of potassium and magnesium aspartate in the treatment of cardiovascular diseases. *Russian Medical Inquiry.* 2022;6(8):433–442 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-433-442.

### ВВЕДЕНИЕ

Калий и магний являются наиболее значимыми внутриклеточными катионами, необходимыми для поддержания электролитного баланса и обеспечения нормальной жизнедеятельности организма. Ионы калия участвуют в формировании биоэлектрической активности клеток, мембранного потенциала действия, нервно-мышечной передаче и мышечных сокращениях. Магний является ко-

фактором большого количества ферментов и универсальным регулятором биохимических реакций, участвует в процессах регулирования поляризации клеточных мембран, формировании спонтанной электрической активности нервной ткани и проводящей системы сердца. Нормальное функционирование кардиомиоцита невозможно без поддержания должной концентрации магния [1–3]. Дефицит магния также связывают с проатерогенным действием

за счет изменения активности ферментов: снижения активности лецитин-холестерол-аминотрансферазы и липопротеинлипазы и повышения активности ГМГ-КоА-редуктазы [4]. Калий и магний поступают в организм человека с пищей, магний также поступает с водой. Гипокалиемией считается снижение сывороточной концентрации калия <3,5 ммоль/л, гипوماгнемией — снижение сывороточной концентрации магния <0,8 ммоль/л, однако значения уровня калия и магния в сыворотке крови в пределах референтных значений могут наблюдаться при наличии внутриклеточного дефицита электролитов.

## Причины дефицита калия и магния

Наиболее распространенным механизмом возникновения недостатка электролитов является увеличение их экскреции. Низкое потребление калия с пищей редко приводит к клиническим проявлениям гипокалиемии, однако

наличие коморбидных состояний, прием тиазидных диуретиков и других препаратов способствуют усугублению гипокалиемии.

Гипокалиемию можно классифицировать как легкую (концентрация калия в сыворотке крови 3,0–3,4 ммоль/л), умеренную (2,5–2,9 ммоль/л) или тяжелую (<2,5 ммоль/л), при этом клинические симптомы усугубляются с увеличением степени тяжести. Основные причины гипокалиемии представлены в таблице 1 [5].

Среди наиболее распространенных причин дефицита магния рассматриваются недостаточное поступление электролита с пищей (при нерациональном питании, соблюдении определенных видов диет) или нарушение его всасывания в кишечнике, рвота или хроническая диарея, злоупотребление алкоголем, эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипертиреоз, гиперпаратиреоз), прием диуретиков, первичный и вторичный гиперальдостеронизм.

**Таблица 1.** Основные причины и механизмы развития гипокалиемии

**Table 1.** Key causes and mechanisms of hypokalemia development

<p><b>Увеличение экскреции</b> Increase in excretion</p>	<p>Прием тиазидных диуретиков / Intake of thiazide diuretics            Прием петлевых диуретиков / Intake of loop diuretics            Прием антибиотиков (аминогликозиды, антибиотики пенициллинового ряда) / Intake of antibiotics (aminoglycosides, penicillin class antibiotics)            Прием минералокортикоидов и глюкокортикоидов / Intake of mineralocorticoids and glucocorticoids            Сердечная недостаточность / Cardiac insufficiency            Синдром Конна / Conn's syndrome            Первичный или вторичный гиперальдостеронизм / Primary or secondary hyperaldosteronism            Синдром Кушинга / Cushing's syndrome            Реноваскулярная гипертензия / Renovascular hypertension            Васкулиты / Vasculitis            COVID-19            Несахарный диабет / Diabetes insipidus            Почечный тубулярный ацидоз: синдром Фанкони, интерстициальный нефрит / Renal tubular acidosis: Fanconi syndrome, interstitial nephritis            Врожденная гиперплазия надпочечников (дефицит 11β-гидроксилазы или 17α-гидроксилазы) / Congenital adrenal hyperplasia (11β-hydroxylase or 17α-hydroxylase deficiency)            Гипокалиемический периодический паралич, тиреотоксический периодический паралич / Hypokalemic periodic paralysis, thyrotoxic periodic paralysis</p>
<p><b>Перемещение калия из внеклеточного во внутриклеточное пространство</b> Potassium movement from the intracellular to the extracellular space</p>	<p>Высокие дозы инсулина / High insulin doses            Прием агонистов β<sub>2</sub>-адренорецепторов (альбутерол, сальбутамол, тербуталин) / Use of β<sub>2</sub>-adrenoreceptor agonists (albuterol, salbutamol, terbutaline)            Прием ксантинов (теофиллин, аминофиллин, кофеин) / Intake of xanthines (theophylline, aminophylline, caffeine)            Прием эфедрина / Intake of ephedrine            Отравление (барий, цезий, хлорохин) / Poisoning (barium, cesium, chloroquine)            Прием больших доз верапамила / Use of high verapamil doses            Алкалоз / Alkalosis            Острые состояния (инфаркт миокарда, черепно-мозговая травма) / Acute conditions (myocardial infarction, craniocerebral injury)            Синдром перекармливания после длительного голодания / Refeeding syndrome            Гипертиреоз / Hyperthyroidism            Семейный периодический паралич / Familial periodic paralysis            Длительный тремор / Prolonged tremor</p>
<p><b>Увеличение потерь калия через желудочно-кишечный тракт</b> Increase in potassium losses through the gastrointestinal system</p>	<p>Рвота / Vomiting            Диарея / Diarrhea            Прием слабительных препаратов / Use of laxatives            Воспалительное заболевание кишечника / Inflammatory bowel disease            Синдром короткой кишки / Short bowel syndrome</p>
<p><b>Снижение потребления калия (&lt;1 г/сут)</b> Reduction of potassium intake (&lt;1 g/day)</p>	<p>Неполноценное питание при алкоголизме, у пожилых людей (определенные виды диет) / Poor nutrition of alcoholics, aged people (certain diets)            Расстройства пищевого поведения (нервная анорексия, булимия, голодание, пикацизм) / Eating disorders (anorexia, bulimia, starvation, parorexia)            Низкий социальный статус / Low social status</p>

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА КАЛИЯ И МАГНИЯ

В большинстве случаев легкая гипокалиемия и гипомagneмия протекают бессимптомно. Умеренный или тяжелый дефицит электролитов может вызывать нарушения нервной-мышечной передачи (мышечную слабость, утомляемость, которые в конечном итоге приводят к восходящему параличу, острой дыхательной недостаточности из-за паралича диафрагмы, рабдомиолизу); нарушения сердечного ритма и проводимости; тошноту, рвоту, запор, снижение перистальтики желудочно-кишечного тракта, кишечную непроходимость, почечные симптомы (метаболический ацидоз, полиурию).

Гипокалиемия приводит к увеличению продолжительности и дисперсии интервала QT, замедляет внутрисердечную проводимость и индуцирует аномальную пейсмекерную активность, в том числе раннюю постдеполяризацию [6, 7]. Нарушения сердечного ритма наиболее часто встречаются при гипокалиемии, особенно при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и терапии сердечными гликозидами и антиаритмическими препаратами [8]. Типичные изменения ЭКГ на фоне гипокалиемии представлены в таблице 2 [5].

Следует помнить о том, что проаритмогенный риск гипокалиемии повышается у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью (СН), гипертрофией левого желудочка, а также на фоне применения ряда лекарственных средств, как было указано выше. У некоторых пациентов с тяжелой гипокалиемией могут отсутствовать типичные изменения ЭКГ [9–11].

Незамедлительная коррекция гипокалиемии и гипомagneмии у пациентов с острыми состояниями улучшает прогноз при проведении электрической дефибрилляции и снижает частоту повторных нарушений ритма сердца после его остановки [12, 13].

## ОСНОВНЫЕ КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ КАЛИЯ И МАГНИЯ

Основными кардиопротективными клиническими эффектами калия и магния являются антиаритмический, антигипертензивный, антиишемический, диуретический, спазмолитический, противосудорожный, седативный, снотворный, кроме того, возможно снижение внутричерепного давления [14, 15].

Антиаритмический эффект восполнения уровня калия и магния подтвержден в большом количестве клинических исследований и широко используется в клинической прак-

тике в течение многих лет. Снижение уровня калия и магния в сыворотке крови ассоциировано с повышенным риском возникновения нарушений ритма сердца и возникновения предсердных и желудочковых аритмий [16–18].

Эффективность применения калия и магния при нарушении сердечного ритма, в том числе на фоне приема антиаритмических препаратов I и III класса и сердечных гликозидов (в случае развития гликозидной интоксикации), доказана в клинических исследованиях. В исследовании [19] было продемонстрировано, что инфузия калия и магния аспарагината (КМА) эффективно восстанавливала синусовый ритм у пациентов с возникшей интраоперационно атриовентрикулярной диссоциацией. Сульфат магния применяется при купировании желудочковой тахикардии типа «пируэт», возникающей у пациентов с удлинённым интервалом QT. В исследовании [20] была доказана целесообразность использования солей магния при лечении желудочковой тахикардии типа «пируэт», преимущественно у пациентов с удлинённым интервалом QT, а также назначение КМА больным с инфарктом миокарда (ИМ) и неблагоприятным прогнозом. В данной работе была подчеркнута необходимость раннего введения препарата (в первые 6 ч после развития ИМ).

В российских клинических рекомендациях по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) рекомендовано внутривенное введение препаратов калия перед восстановлением синусового ритма [21].

Антигипертензивный эффект калия и магния был выявлен в ряде клинических исследований. По результатам метаанализа 19 исследований (n=586, из них 412 пациентов с артериальной гипертензией (АГ)) было показано, что пероральное дополнительное употребление калия способствовало более выраженному гипотензивному эффекту. Снижение артериального давления (АД) было более выраженным у пациентов с исходно высоким АД (-8,2 мм рт. ст. для систолического АД и -4,5 мм рт. ст. для диастолического АД (ДАД)) и связано с длительностью приема препаратов калия [22]. Следует учитывать тот факт, что пациенты, страдающие АГ, имеют относительно высокую распространенность гипокалиемии — от 3,8% до 7,2% [23]. В рамках диагностики и клинического наблюдения пациентов с АГ необходимо регулярно контролировать уровень калия, в особенности на фоне постоянной терапии тиазидными или петлевыми диуретиками. В российских клинических рекомендациях по лечению АГ у взрослых, утвержденных Минздравом России, рекомендовано определение уровня калия, в них также отмечена необходимость увеличения потребления калия с пищей [24].

**Таблица 2.** Изменения ЭКГ на фоне гипокалиемии

**Table 2.** ECG changes amid hypokalemia

Уровень калия, ммоль/л Potassium level, mmol/l	Изменения на ЭКГ / ECG changes
<3,5	Уплотнение или инверсия зубца Т / T-wave flat or inverted
<3,0	Удлинение интервала QT, появление зубца U, снижение амплитуды зубца Р, уплотнение зубца Т, депрессия интервала ST, атриовентрикулярная недостаточность, блокада (удлинение интервала PR) и желудочковая экстрасистолия / QT prolongation, appearance of U wave, reduced P-wave amplitude, T-wave flat, ST depression, atrioventricular insufficiency, block (prolongation of the PR interval) and ventricular extrasystoles
<2,5	Фибрилляция предсердий, многоочаговая предсердная тахикардия, предсердная и желудочковая экстрасистолия, брадикардия, пируэтная тахикардия, фибрилляция желудочков / Atrial fibrillation, multifocal atrial tachycardia, atrial and ventricular extrasystoles, bradycardia, torsade de pointes, ventricular fibrillation

Препараты магния снижают АД при АГ. В исследовании, изучающем взаимосвязь уровня АД и приема препаратов магния в течение 2 мес. у 64 пациентов, было продемонстрировано, что магний способствует снижению АД пропорционально тяжести АГ. Результаты, опубликованные Департаментом медицины Центра ветеранов (США), свидетельствуют, что потребление магния в дозах от 53 до 511 мг/сут приводит к уменьшению уровня ДАД, каждые 100 мг/сут вызывают снижение ДАД на 3,22 мм рт. ст.

В исследованиях была продемонстрирована целесообразность и эффективность коррекции уровня магния с помощью пищевых добавок, их применение способствовало нормализации уровня АД при легкой АГ у пожилых [25, 26].

Антиишемический эффект калия и магния был также продемонстрирован в ряде исследований. Дефицит магния коррелирует с повышенным содержанием атерогенных липидов и оказывает проатерогенное действие. Роль применения калия и магния в остром периоде ИМ неоднократно оценивалась в клинических исследованиях, однако значимого снижения летальности в группе больных, получавших магний и калий, получено не было. В ряде работ у пациентов с ИМ было показано, что гипо- и гиперкалиемия ассоциированы с повышенной летальностью [27–30]. В нескольких работах была продемонстрирована U-образная зависимость между уровнем калия и смертностью у пациентов с ИМ, что указывает на то, что более узкий интервал целевой концентрации калия может применяться и к этой популяции [27, 30]. У пациентов с острой СН после ИМ, помимо гипо- и гиперкалиемии, низкие нормальные и высокие нормальные значения уровня калия также были ассоциированы с высоким риском смерти [31]. Также у пациентов с ИМ увеличивается риск развития фибрилляции желудочков во время первичного чрескожного коронарного вмешательства [32, 33]. В остром периоде ИМ с целью предотвращения развития желудочковых аритмий показана своевременная коррекция гипокалиемии и гипомагниемии при их наличии [34].

## Калий и магний в лечении ССЗ

Изучение роли калия и магния при ведении пациентов с ССЗ продемонстрировало в ряде исследований более низкую частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на фоне повышенного потребления калия и магния [36–38]. В метаанализе 11 исследований, включивших в себя наблюдение за 247 510 пациентами, было показано, что дополнительное потребление калия на 1,64 г (42 ммоль) в сутки ассоциировалось со снижением относительного риска возникновения инсульта на 21%, а также с тенденцией к снижению риска ишемических событий и общего риска ССЗ [38]. В США, по данным проспективного когортного национального исследования (n=12 267), за 15 лет наблюдения более высокое потребление калия ассоциировалось со снижением риска смертности (от ССЗ, в том числе ИБС, и от всех причин) на 20%, результат существенно не зависел от пола, расы, индекса массы тела, наличия АГ, уровня образования или физической активности [39]. По результатам метаанализа 16 исследований (n=313 041) было продемонстрировано, что при увеличении уровня магния на 0,2 ммоль/л наблюдалось снижение риска развития ССЗ (преимущественно ИБС и нарушений ритма сердца) на 30% (95% ДИ 0,56–0,88) [40].

В исследовании PREDIMED (n=7216), где изучалась роль средиземноморской диеты у пациентов с высоким риском развития ССЗ в течение 5 лет, была выявлена связь между потреблением магния и частотой ССО, снижене риска смерти при этом составило 34% в группе высокого потребления магния [41].

На сегодняшний день благодаря накопленным данным ряда клинических исследований сохраняется актуальность применения препаратов калия и магния у больных с различными ССЗ. Оптимальной формой для дополнительного введения данных электролитов при терапии ССЗ является КМА.

## СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ И ОБСУЖДЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КАЛИЯ И МАГНИЯ АСПАРАГИНАТА В ТЕРАПИИ ССЗ

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент А., 64 года, 10.02.2021 обратился к врачу-терапевту в поликлинике по месту жительства с жалобами на снижение аппетита, боль в эпигастральной области при приеме пищи, тошноту, сердцебиение, резкую слабость, головокружение, снижение веса на 8 кг за 1 мес. На протяжении 2 нед. пациент употреблял только жидкую пищу в связи с усилением болевого синдрома в эпигастральной области и выраженным рвотным рефлексом при приеме твердой пищи.

*Anamnesis morbi:* с 2014 г. страдает АГ с максимальным АД 180/90 мм рт. ст., адаптирован к АД 120/80 мм рт. ст.

С 2019 г. диагностирована ИБС: стенокардия напряжения II ФК. Пароксизмальная предсердная тахикардия. Инсулт, ИМ отрицает.

В мае 2019 г. диагностирована меланома кожи правой голени. В июне 2019 г. проведена резекция первичной опухоли. В декабре 2019 г. рецидив: выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах. В январе 2020 г. проведена резекция паховых и подколennых лимфатических узлов правой нижней конечности. Регулярно принимает: ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут, верапамил 120 мг/сут, периндоприл 5 мг/сут, фуросемид 120 мг/нед., метформин 2000 мг/сут. Настоящее ухудшение с 07.01.2021, когда появились вышеперечисленные жалобы.

*Перенесенные заболевания:* язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит, хронический геморрой, ожирение II стадии, сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,0%, дислипидемия, меланома кожи правой голени Т3N3Mx, стадия IIIc. Метастазы в регионарных лимфатических узлах. Резекция первичной опухоли (2019 г.), а также подколennых и паховых лимфатических узлов справа (2020 г.).

*На момент осмотра:* состояние средней тяжести. Кожа бледная, с землистым оттенком, отеков нет. Склеры иктеричные. Температура тела 36,5 °С. В легких везикулярное дыхание, единичные сухие хрипы, ЧДД 23 в 1 мин. Ритм сердца неправильный за счет пробежек предсердной тахикардии и частой предсердной экстрасистолии, ЧСС в среднем 105 в 1 мин, АД 90/55 мм рт. ст. Живот мягкий, болезненный в эпигастральной области. Синдром Менделя положительный. Размеры печени по Курлову 14×13×13 см. Область почек не изменена. Синдром поколачивания отрицательный. Мочевыделение свободное. Очаговой и менингеальной симптоматики нет. По результатам общего анализа



**Таблица 3.** Активность маркеров некроза миокарда у пациента А., 64 года**Table 3.** Activity of myocardial necrosis markers in the patient, 64 y.o.

Маркер некроза миокарда Myocardial necrosis marker	10.02.2021 (08:00)	10.02.2021 (13:00)
КФК (норма до 190 Ед/л) CPK (normal range up to 190 U/l)	564	555
КК-МВ (Ед/л) Creatine Kinase-MB (U/l)	7	4
Тропониновый тест Troponin test	отрицательный negative	отрицательный negative
Тропонин I (норма 0–0,1 нг/мл) Troponin I (normal range 0–0,1 ng/ml)	0	0

крови выявлены анемия (гемоглобин 118 г/л), повышение уровней лейкоцитов до  $11,3 \times 10^9$ /л (норма  $4–9 \times 10^9$ /л), тромбоцитов до  $366 \times 10^9$ /л (норма  $180–320 \times 10^9$ /л). В биохимическом анализе крови отмечены гипопропротеинемия (общий белок 60 г/л), повышение уровня мочевины до 11,8 ммоль/л (норма от 2,5 до 8,3 ммоль/л), повышение уровня КФК до 564 Ед/л (норма до 190 Ед/л), гипергликемия (16,8 ммоль/л) и гипокалиемия (2,9 ммоль/л). Активность маркеров некроза миокарда в динамике представлена в таблице 3.

На ЭКГ (рис. 1) отмечается увеличение продолжительности интервала QT, косонисходящая депрессия сегмента ST и отрицательные зубцы T в большинстве отведений, отчетливые зубцы U.

**ЭхоКГ (10.02.2021):** аорта 3,2 см, левое предсердие 4,2 см (объем 85 мл), правое предсердие 46 мл, правый желудочек 4,6 см. Легочная артерия (ЛА) 1,9 см, давление ЛА 19,3 мм рт. ст. Межжелудочковая перегородка 10 мм, задняя стенка левого желудочка 9 мм, конечно-диастолический объем левого желудочка 119 мл, конечно-систолический объем левого желудочка 58 мл, фракция выброса (ФВ) 51%. Нижняя полая вена 1,8 см, спадается на вдохе более 50%. Аорта, створки аортального клапана и митрального клапана уплотнены. Гипертрофии миокарда нет. Дилатация левого предсердия. Глобальная сократимость левого желудочка не нарушена. Небольшое количество жидкости в полости перикарда. Митральная регургитация I стадии.

**ЭГДС (10.02.2019):** эрозивный эзофагит. Множественные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

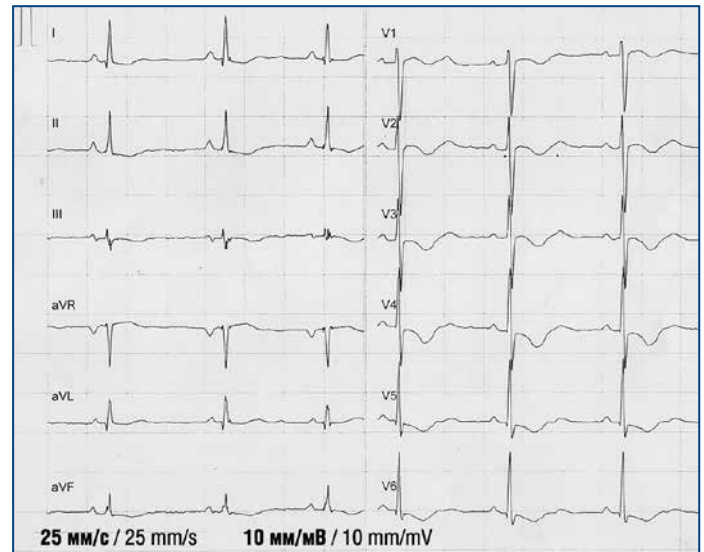
**Диагноз:**

Основной: ИБС: стенокардия напряжения III ФК.

Фоновый: гипертоническая болезнь III стадии. АГ контролируемая, риск ССО 4. Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина  $<7,0\%$ . Ожирение II стадии.

Осложнения: пароксизмальная предсердная тахикардия. ХСН IIA, ХСН с сохраненной ФВ (ФВ 51%), II ФК (NYHA).

Сопутствующий: эрозивный эзофагит. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, обострение. Хронический геморрой. Меланома кожи правой голени Т3N3Mx, стадия IIIc. Резекция первичной опухоли (2019 г.). Прогрессирование: метастазы в регионарные лимфатические узлы. Резекция подколенных, паховых лимфатических узлов справа (2020 г.).

**Рис. 1.** ЭКГ пациента А., 64 года, от 10.02.2021**Fig. 1.** ECG of the patient A., 64 y.o., 02/10/21

*Дифференциальный диагноз состояний и заболеваний, сопровождающихся депрессией сегмента ST на ЭКГ:* оценка ЭКГ-феномена, заключающегося в депрессии сегмента ST, включает анализ изменения ЭКГ и клинических симптомов. Изменения сегмента ST могут быть вариантом нормальной ЭКГ, признаком некоронарогенных изменений миокарда и показателем наличия острой коронарной ишемии и других состояний [42]. Терапевтическая тактика в отношении больных с депрессией сегмента ST различна.

У здоровых людей снижение сегмента ST не должно превышать 0,5 мм, редко в III стандартном отведении может наблюдаться снижение сегмента ST более чем на 0,5 мм, если последующий зубец T низкой амплитуды или отрицательный.

### Обсуждение принципов лечения гипокалиемии

Учитывая наличие у пациента гипокалиемии, обусловленной обезвоживанием, целесообразно проведение инфузионной терапии. Препаратами выбора являются препараты КМА в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, или в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий. Аспарагиновая кислота способствует транспорту ионов магния через клеточную мембрану. КМА обладает высокой клинической эффективностью при лечении различного рода аритмий и широко применяется в отечественной практике.

В случае отсутствия показаний к неотложной терапии (уровень калия в сыворотке  $>2,5$  ммоль/л, отсутствуют нарушения в работе проводящей системы сердца) препараты калия назначают внутрь в дозе 40–120 ммоль/сут. При гипокалиемии предпочтительно назначение КМА. При невозможности перорального приема (на фоне патологии ЖКТ или неврологической патологии) калия хлорид вводят в концентрации 40 ммоль/л в/в капельно (не быстрее 10 ммоль/ч). При тяжелой гипокалиемии (уровень калия в сыворотке  $<2,5$  ммоль/л, нарушения ритма сердца) соли калия вводят в/в со скоростью не выше 20 ммоль/ч в концентрации не выше 60 ммоль/л.

В данном клиническом случае у коморбидного пациента с ИБС, АГ, сахарным диабетом, онкологическим заболеванием, на фоне постоянного приема петлевых диуретиков

и в результате длительной рвоты развилась умеренная симптомная гипокалиемия, сопровождавшаяся характерными изменениями ЭКГ. Для купирования гипокалиемии был внутривенно введен КМА (Панангин®, «Геден Рихтер»), после чего состояние пациента улучшилось, симптомы регрессировали, уровень калия в сыворотке крови пришел в норму.

## Клиническое наблюдение 2

Пациентка В., 43 года, обратилась в поликлинику 21.01.2022 с жалобами на сердцебиение, перебои в работе сердца, одышку при ходьбе.

*Anamnesis morbi:* в 1988 г. диагностирован ревматический порок сердца (митральный стеноз, аортальная недостаточность). В 1992 г. проведена митральная комиссуротомия. В 2000 г. диагностирован рестеноз митрального клапана, выполнено протезирование митрального клапана. С 2008 г. диагностирована пароксизмальная форма мерцательной аритмии. Прошлый пароксизм от 30.12.2021 купирован прокаинамидом на догоспитальном этапе.

Клинику стенокардии пациентка не описывает. Инсульт, ИМ отрицает. Регулярно принимает соталол 80 мг/сут, верошипон 25 мг/сут, фуросемид 40 мг/нед., варфарин 5 мг/сут. Настоящее ухудшение с 18:00 16.01.2022, когда на фоне физической нагрузки отметила появление вышелепечисленных жалоб. Обратилась за медицинской помощью в поликлинику.

*Anamnesis vitae:* рост и развитие соответствуют возрасту. Работает учителем в школе, инвалидность: II группа.

*Перенесенные заболевания:* хронический бронхит.

*Вредные привычки:* не курит. Алкоголь не употребляет.

При осмотре: состояние средней тяжести. Кожа бледная, цианоз губ. Пастозность голеней. Температура тела 36,6 °С. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет, ЧДД 18 в 1 мин. Ритм сердца неправильный, ЧСС 120 в 1 мин, пульс 110 в 1 мин, АД 90/60 мм рт. ст., мелодия протеза митрального клапана. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 12×11×10 см. Симптомов раздражения брюшины нет. Область почек не изменена. Синдром поколачивания отрицательный. Сознание ясное, очаговой и менингеальной симптоматики нет. В общем анализе крови существенных отклонений от референтных значений не выявлено, в биохимическом анализе крови обращала на себя внимание гипокалиемия (3,1 ммоль/л). МНО в диапазоне от 1,5 до 3,06 за время наблюдения.

На ЭКГ (рис. 2) зарегистрирован нерегулярный ритм с ЧСС 75–150 в 1 мин, низкоамплитудная нерегулярная волна f с частотой 350–750 в 1 мин. Альтернированные комплексы QRS расположены на различных расстояниях друг от друга.

*Дополнительные методы исследования:* ЭхоКГ, чреспищеводная ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ, УЗИ щитовидной железы, коагулограмма (МНО).

*Дифференциальный диагноз* проводился со следующими состояниями: синусовая тахикардия, предсердная тахикардия, трепетание предсердий, желудочковая тахикардия, частая полиморфная предсердная экстрасистолия.

*Диагноз:*

Основной: хроническая ревматическая болезнь сердца. Сочетанный ревматический порок сердца: митральный стеноз, аортальная недостаточность. Митральная комиссуротомия (1992 г.). Рестеноз и протезирование митрального клапана (1997 г.).

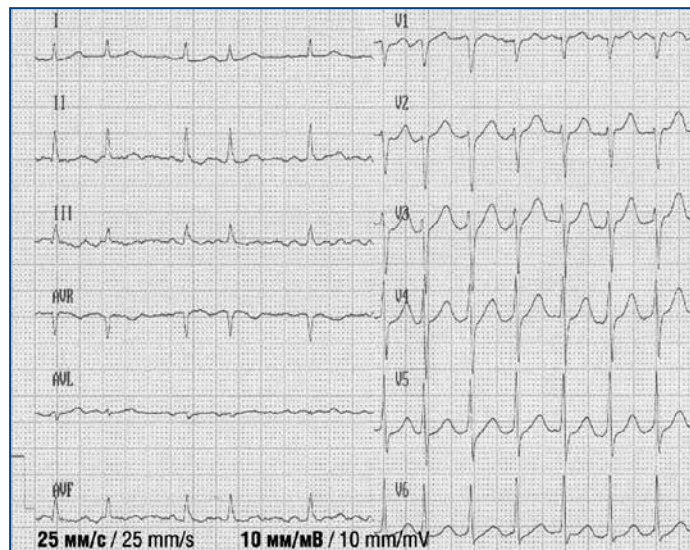


Рис. 2. ЭКГ пациентки В., 44 года, от 21.01.2022

Fig. 2. ECG of the patient V., 44 y.o., 01/21/22

Осложнения: пароксизмальная форма ФП. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — 1 балл. Затянувшийся пароксизм ФП от 16.01.2022 mEHRA IIb. XCH IIA, II ФК (NYHA).

## Принципы лечения фибрилляции предсердий

В настоящее время для определения тактики лечения ФП используют алгоритм 4S — ABC (рис. 3).

Одним из определяющих принципов лечения ФП является стратификация риска тромбоэмболических осложнений и определение давности возникновения приступа. При пароксизме ФП давностью менее 48 ч целесообразно экстренное восстановление ритма (электрическая или фармакологическая кардиоверсия: антиаритмические препараты IA группы (хинидин, прокаинамид), IC группы (лапаконитин гидробромид, пропafenон и т. д.) и III группы (амиодарон, рефралон)).

При наличии затянувшегося пароксизма ФП (давность аритмии более 48 ч, но меньше 12 мес.) восстановление синусового ритма возможно только после 4-недельной адекватной антикоагулянтной терапии либо после выполнения чреспищеводной ЭхоКГ, доказывающей отсутствия тромбоза полостей сердца. В качестве подготовительной терапии к плановому восстановлению синусового ритма целесообразно назначение пульсурежающих препаратов (антиаритмические препараты II группы: β-блокаторы, IV группы: антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем) или сердечные гликозиды) и антикоагулянтных препаратов.

При постоянной форме ФП, как правило, назначают пульсурежающие и антикоагулянтные препараты. Целесообразность назначения антикоагулянтов необходимо определять по шкале прогнозирования риска CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и шкале прогнозирования риска кровотечения HAS-BLED.

Учитывая наличие у пациентки персистирующей формы ФП с адекватным уровнем МНО (за период более 1 мес. превышает значение 2) целесообразно восстановление синусового ритма. Возможно проведение фармакологической кардиоверсии, но более обосновано использование электрической кардиоверсии (разряд субмаксимальной и максимальной мощности) после нормализации уровня сывороточного калия.

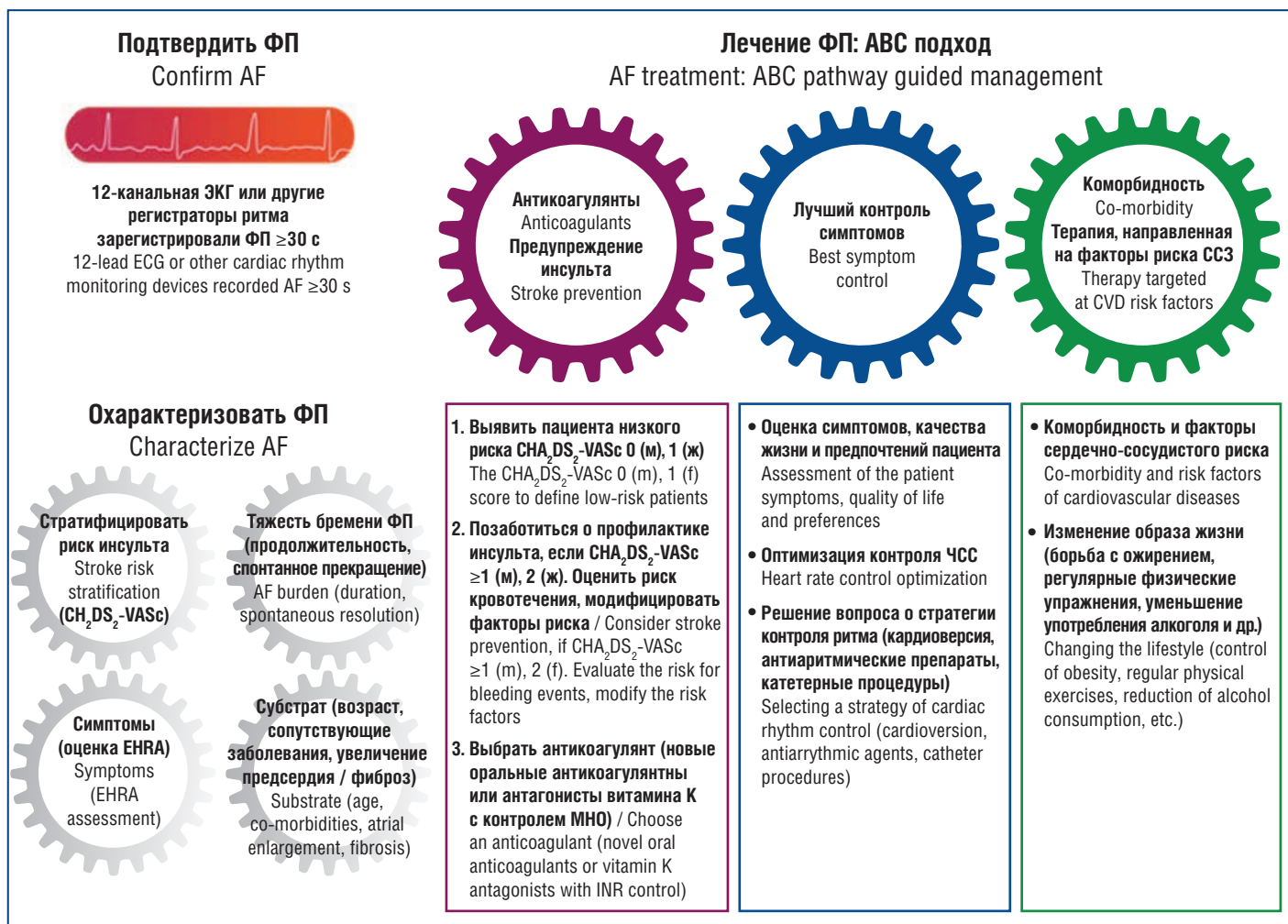


Рис. 3. Тактика стратификации и лечения фибрилляции предсердий 4S-ABC [21]

Fig. 3. 4S-AF scheme and ABC pathway guided management of atrial fibrillation: risk stratification and treatment [21]

В данном случае у пациентки с ревматическим пороком сердца и ФП на фоне длительной терапии антиаритмическим препаратом III класса и петлевым диуретиком развилась умеренная гипокалиемия, потребовавшая коррекции перед восстановлением синусового ритма. Достижение нормального уровня калия крови на фоне введения КМА (препарат Панангин® по 2 таблетки 3 р/сут) способствовало успешному восстановлению и удержанию синусового ритма у данной пациентки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипокалиемия и гипوماгнемия связаны с высоким риском побочных эффектов и патологических клинических состояний, в особенности при ССЗ. Адекватное клиническое ведение пациентов с ССЗ должно включать в себя мониторинг уровня электролитов крови и осуществление своевременной коррекции уровня калия и магния. При высоком риске развития гипокалиемии и гипوماгнемии следует проводить профилактику развития дефицита калия и магния, что особенно актуально для пациентов с нарушениями ритма сердца, АГ, СН и ишемией миокарда. Оптимальным в коррекции гипокалиемии и гипوماгнемии является применение КМА (например, препарата Панангин® компании «Гедеон Рихтер») в повседневной клинической практике. ▲

## Литература

1. Былова Н.А. Калия и магния аспарагинат в практике терапевта. Трудный пациент. 2013;1:21–24.
2. Степура О.Б., Остроумова О.Д. Применение пероральных препаратов магния для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ. 2010;3:109.
3. McLean R.M., Wang N.X. Potassium. Adv Food Nutr Res. 2021;96:89–121. DOI: 10.1016/bs.afnr.2021.02.013.
4. Wolf F., Cittadini A. Chemistry and biochemistry of magnesium. Mol Aspects Med. 2003;24(1–3):3–9. DOI: 10.1016/s0098-2997(02)00087-0.
5. Krogager M.L., Kragholm K., Thomassen J.Q. et al. Update on management of hypokalaemia and goals for the lower potassium level in patients with cardiovascular disease: a review in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2021;7(6):557–567. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvab038.
6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г. и др. Метаанализ клинических исследований воздействия оротата магния на сердечно-сосудистую систему. Терапевтический архив. 2015;6:88–97. DOI: 10.17116/terarkh201587688-97.
7. Weiss J.N., Qu Z., Shivkumar K. Electrophysiology of Hypokalemia and Hyperkalemia. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2017;10(3):e004667. DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004667.
8. Näppi S.E., Virtanen V.K., Saha H.H. et al. QTc dispersion increases during hemodialysis with low-calcium dialysate. Kidney Int. 2000;57(5):2117–2122. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00062.x.
9. Руксин В.В. Неотложная кардиология. СПб.: Невский Диалект; 1997.

10. Diaz R., Goyal A., Mehta S.R. et al. Glucose-Insulin-Potassium Therapy in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA*. 2007;298(20):2399–2405.
11. Woods K.L., Fletcher S., Foffe C., Haider Y. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction. Results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet*. 1992;339(8809):1553–1558. DOI: 10.1016/0140-6736(92)91828-v.
12. Ryan T.J., Antman E.M., Brooks N.H. et al. 1999 update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 1999;100(9):1016–1030. DOI: 10.1161/01.cir.100.9.1016.
13. Shechter M., Hod H., Chouraqui P. et al. Magnesium therapy in acute myocardial infarction when patients are not candidates for thrombolytic therapy. *Am J Cardiol*. 1995;75(5):321–323. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)80546-3.
14. Ялымов А.А., Задионченко В.С., Шехян Г.Г. и др. Применение препаратов калия и магния в кардиохирургической клинике. *Consilium Medicum. Хирургия*. 2012;2:13–17.
15. Шляхто Е.В. Метаболизм миокарда у больных ИБС. Сердечная недостаточность. 2003;4(1):19–21.
16. Hulting J. In-hospital ventricular fibrillation and its relation to serum potassium. *Acta Med Scand Suppl*. 1981;647:109–116. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1981.tb02646.x.
17. Hagegaard L., Sogaard P., Espersen M. et al. Association between serum potassium levels and short-term mortality in patients with atrial fibrillation or flutter co-treated with diuretics and rate- or rhythm-controlling drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(3):137–144. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz024.
18. Pu J., Zhang C., Quan X. et al. Effects of potassium aspartate and magnesium on ventricular arrhythmia in ischemia-reperfusion rabbit heart. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2008;28(5):517–519. DOI: 10.1007/s11596-008-0506-x.
19. Knüttgen D., Weidemann D., Doehn M. Restoring sinus rhythm after intraoperatively occurring isorhythmic AV dissociation by the use of K-Mg aspartate or Mg aspartate. *Magnes Trace Elem*. 1990;9(6):303–308.
20. Ryan M., Lown B., Horn H. Comparison of ventricular ectopic activity during 24-hour monitoring and exercise testing in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1975;292(5):224–229. DOI: 10.1056/NEJM197501302920502.
21. Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетания предсердий. 2020 г. (Электронный ресурс.) URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_FP\\_TP-unlocked.pdf?ysclid=l7m7tpa9j689295469](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP-unlocked.pdf?ysclid=l7m7tpa9j689295469) (дата обращения: 06.07.2022).
22. Cappuccio F.P., MacGregor G.A. Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. *J Hypertens*. 1991;9(5):465–473. DOI: 10.1097/00004872-199105000-00011.
23. Krogager M.L., Torp-Pedersen C., Mortensen R.N. et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in hypertension: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Eur Heart J*. 2017;38:104–112. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw129.
24. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2020 г. (Электронный ресурс.) URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/622> (дата обращения: 06.07.2022).
25. Geleijnse J.M., Witteman J.C.M., den Breeijen J.H. et al. Dietary electrolyte intake and blood pressure in older subjects: the Rotterdam Study. *J Hypertens*. 1996;14(6):737–741. DOI: 10.1097/00004872-199606000-00009.
26. Wirell M.P., Wester P.O., Stegmayr B.G. Nutritional dose of magnesium in hypertensive patients on beta blockers lowers systolic blood pressure: a double-blind, cross-over study. *J Intern Med*. 1994;236(2):189–195. DOI: 10.1111/j.1365-2796.1994.tb01282.x.
27. Goyal A., Spertus J.A., Gosch K. et al. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA*. 2012;307:157–164. DOI: 10.1001/jama.2011.1967.
28. Shiyovich A., Gilutz H., Plakht Y. Serum potassium levels and long-term post-discharge mortality in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2014;172(2):e368–e370. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.296.
29. Colombo M.G., Kirchberger I., Amann U. et al. Association of serum potassium concentration with mortality and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(6):576–595. DOI: 10.1177/2047487318759694.
30. Xu H., Faxen J., Szummer K. et al. Dyskalemias and adverse events associated with discharge potassium in acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2018;205:53–62. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.06.009.
31. Krogager M.L., Eggers-Kaas L., Aasbjerg K. et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in acute heart failure following myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015;1(4):245–251. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvv026.
32. Трекова Н.А., Андрианова М.Ю., Толстова П.А. и др. Применение раствора калия и магния аспарагината для поддержания баланса калия и магния при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения. *Анестезиология и реаниматология*. 2008;5:17–21.
33. Ravn Jacobsen M., Jabbari R., Glinge C. et al. Potassium disturbances and risk of ventricular fibrillation among patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(4):e014160. DOI: 10.1161/JAHA.119.014160.
34. Клинические рекомендации. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. 2020 г. (Электронный ресурс.) URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_ZHNR-unlocked.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_ZHNR-unlocked.pdf) (дата обращения: 06.07.2022).
35. Díaz R., Paolasso E.A., Piegas L.S. et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamérica) Collaborative Group. *Circulation*. 1998;98(21):2227–2234. DOI: 10.1161/01.cir.98.21.2227.
36. Liao F., Folsom A.R., Brancati F.L. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 1998;136(3):480–490. DOI: 10.1016/s0002-8703(98)70224-8.
37. Mehta S.R., Yusuf S., Díaz R. et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(4):437–446. DOI: 10.1001/jama.293.4.437.
38. D’Elia L., Barba G., Cappuccio F.P., Strazzullo P. Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(10):1210–1219. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.070.
39. Yang Q., Liu T., Kuklina E.V. et al. Sodium and potassium intake and mortality among US adults: prospective data from the third national health and nutrition examination survey. *Arch Intern Med*. 2011;171(13):1183–1191. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.257.
40. Del Gobbo L.C., Imamura F., Wu J.H. et al. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(1):160–173. DOI: 10.3945/ajcn.112.053132.
41. Guasch-Ferré M., Bulló M., Estruch R. et al. Dietary magnesium intake is inversely associated with mortality in adults at high cardiovascular disease risk. *J Nutr*. 2014;144(12):1956–1962. DOI: 10.3945/jn.113.183012.
42. Ялымов А.А., Шехян Г.Г., Щикота А.М. и др. Причины и клиническое значение ЭКГ-феномена депрессии сегмента ST. *Consilium Medicum*. 2013;15(5):108–118.

## References

1. Bylova N.A. Potassium-magnesium asparaginate in internal medicine. *Difficult patient*. 2013;1:21–24 (in Russ.).
2. Stepura O.B., Ostroumova O.D. The use of oral magnesium preparations for the treatment of cardiovascular diseases. *RMJ*. 2010;3:109 (in Russ.).
3. McLean R.M., Wang N.X. Potassium. *Adv Food Nutr Res*. 2021;96:89–121. DOI: 10.1016/bs.afnr.2021.02.013.
4. Wolf F., Cittadini A. Chemistry and biochemistry of magnesium. *Mol Aspects Med*. 2003;24(1–3):3–9. DOI: 10.1016/s0098-2997(02)00087-0.

5. Krogager M.L., Kragholm K., Thomassen J.Q. et al. Update on management of hypokalaemia and goals for the lower potassium level in patients with cardiovascular disease: a review in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7(6):557–567. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvab038.
6. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G. et al. Meta-analysis of clinical trials of cardiovascular effects of magnesium orotate. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2015;6:88–97 (in Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201587688-97.
7. Weiss J.N., Qu Z., Shivkumar K. Electrophysiology of Hypokalemia and Hyperkalemia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(3):e004667. DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004667.
8. Näppi S.E., Virtanen V.K., Saha H.H. et al. QTc dispersion increases during hemodialysis with low-calcium dialysate. *Kidney Int.* 2000;57(5):2117–2122. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00062.x.
9. Ruksin V.V. *Emergency cardiology.* SPb.: Nevskiy Dialekt; 1997 (in Russ.).
10. Diaz R., Goyal A., Mehta S.R. et al. Glucose-Insulin-Potassium Therapy in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA.* 2007;298(20):2399–2405.
11. Woods K.L., Fletcher S., Foffe C., Haider Y. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction. Results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet.* 1992;339(8809):1553–1558. DOI: 10.1016/0140-6736(92)91828-v.
12. Ryan T.J., Antman E.M., Brooks N.H. et al. 1999 update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 1999;100(9):1016–1030. DOI: 10.1161/01.cir.100.9.1016.
13. Shechter M., Hod H., Chouraqi P. et al. Magnesium therapy in acute myocardial infarction when patients are not candidates for thrombolytic therapy. *Am J Cardiol.* 1995;75(5):321–323. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)80546-3.
14. Yalymov A.A., Zadionchenko V.S., Shekhyan G.G. et al. The use of potassium and magnesium preparations in the cardiac surgery clinic. *Consilium Medicum. Khirurgiya.* 2012;2:13–17 (in Russ.).
15. Shlyakhto Ye.V. Myocardial metabolism in patients with IHD. *Serdechnaya nedostatochnost'.* 2003;4(1):19–21 (in Russ.).
16. Hulting J. In-hospital ventricular fibrillation and its relation to serum potassium. *Acta Med Scand Suppl.* 1981;647:109–116. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1981.tb02646.x.
17. Hagegaard L., Sogaard P., Espersen M. et al. Association between serum potassium levels and short-term mortality in patients with atrial fibrillation or flutter co-treated with diuretics and rate- or rhythm-controlling drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(3):137–144. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz024.
18. Pu J., Zhang C., Quan X. et al. Effects of potassium aspartate and magnesium on ventricular arrhythmia in ischemia-reperfusion rabbit heart. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2008;28(5):517–519. DOI: 10.1007/s11596-008-0506-x.
19. Knüttgen D., Weidemann D., Doehn M. Restoring sinus rhythm after intraoperatively occurring isorhythmic AV dissociation by the use of K-Mg aspartate or Mg aspartate. *Magnes Trace Elem.* 1990;9(6):303–308.
20. Ryan M., Lown B., Horn H. Comparison of ventricular ectopic activity during 24-hour monitoring and exercise testing in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1975;292(5):224–229. DOI: 10.1056/NEJM197501302920502.
21. Clinical guidelines. Fibrillation and atrial flutter. 2020. (Electronic resource.) URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_FP\\_TP-unlocked.pdf?ysclid=l7m7tpha9j689295469](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP-unlocked.pdf?ysclid=l7m7tpha9j689295469) (access date: 06.07.2022) (in Russ.).
22. Cappuccio F.P., MacGregor G.A. Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. *J Hypertens.* 1991;9(5):465–473. DOI: 10.1097/00004872-199105000-00011.
23. Krogager M.L., Torp-Pedersen C., Mortensen R.N. et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in hypertension: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Eur Heart J.* 2017;38:104–112. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw129.
24. Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. 2020. (Electronic resource.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_2) (access date: 06.07.2022) (in Russ.).
25. Geleijnse J.M., Witteman J.C.M., den Breeijen J.H. et al. Dietary electrolyte intake and blood pressure in older subjects: the Rotterdam Study. *J Hypertens.* 1996;14(6):737–741. DOI: 10.1097/00004872-199606000-00009.
26. Wirell M.P., Wester P.O., Stegmayr B.G. Nutritional dose of magnesium in hypertensive patients on beta blockers lowers systolic blood pressure: a double-blind, cross-over study. *J Intern Med.* 1994;236(2):189–195. DOI: 10.1111/j.1365-2796.1994.tb01282.x.
27. Goyal A., Spertus J.A., Gosch K. et al. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA.* 2012;307:157–164. DOI: 10.1001/jama.2011.1967.
28. Shiyovich A., Gilutz H., Plakht Y. Serum potassium levels and long-term post-discharge mortality in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2014;172(2):e368–e370. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.296.
29. Colombo M.G., Kirchberger I., Amann U. et al. Association of serum potassium concentration with mortality and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(6):576–595. DOI: 10.1177/2047487318759694.
30. Xu H., Faxen J., Szummer K. et al. Dyskalemias and adverse events associated with discharge potassium in acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2018;205:53–62. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.06.009.
31. Krogager M.L., Eggers-Kaas L., Aasbjerg K. et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in acute heart failure following myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015;1(4):245–251. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvv026.
32. Trekova N.A., Andrianova M. Yu., Tolstova I.A. et al. Use of a potassium and magnesium asparaginate solution to maintain the balance of potassium and magnesium during cardiopulmonary interventions under extracorporeal circulation. *Russian journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2008;5:17–21 (in Russ.).
33. Ravn Jacobsen M., Jabbari R., Glinge C. et al. Potassium disturbances and risk of ventricular fibrillation among patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(4):e014160. DOI: 10.1161/JAHA.119.014160.
34. Clinical guidelines. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death. 2020. (Electronic resource.) URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_ZHNR-unlocked.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_ZHNR-unlocked.pdf) (access date: 06.07.2022). (in Russ.).
35. Diaz R., Paolasso E.A., Piegas L.S. et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamérica) Collaborative Group. *Circulation.* 1998;98(21):2227–2234. DOI: 10.1161/01.cir.98.21.2227.
36. Liao F., Folsom A.R., Brancati F.L. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J.* 1998;136(3):480–490. DOI: 10.1016/s0002-8703(98)70224-8.
37. Mehta S.R., Yusuf S., Diaz R. et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293(4):437–446. DOI: 10.1001/jama.293.4.437.
38. D'Elia L., Barba G., Cappuccio F.P., Strazzullo P. Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(10):1210–1219. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.070.
39. Yang Q., Liu T., Kuklina E.V. et al. Sodium and potassium intake and mortality among US adults: prospective data from the third national health and nutrition examination survey. *Arch Intern Med.* 2011;171(13):1183–1191. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.257.
40. Del Gobbo L.C., Imamura F., Wu J.H. et al. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(1):160–173. DOI: 10.3945/ajcn.112.053132.
41. Guasch-Ferré M., Bulló M., Estruch R. et al. Dietary magnesium intake is inversely associated with mortality in adults at high cardiovascular disease risk. *J Nutr.* 2014;144(12):1956–1962. DOI: 10.3945/jn.113.183012.

42. Yalymov A.A., Shekhyan G.G., Shchikota A.M. et al. Causes and clinical significance. ECG phenomenon of ST segment depression. Consilium Medicum. 2013;15(5):108–118 (in Russ.).

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Ялымов Анатолий Александрович** — к.м.н., профессор кафедры терапии ФУВ, старший научный сотрудник отделения кардиологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0000-0002-5322-3369.

**Ефремова Юлия Евгеньевна** — к.м.н., старший научный сотрудник научно-организационного отдела ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; ORCID iD 0000-0001-8674-9669.

**Шехян Грант Георгиевич** — к.м.н., профессор кафедры терапии ФУВ, руководитель отделения кардиологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0000-0003-0442-644X.

**Чараева Татьяна Глебовна** — младший научный сотрудник отделения кардиологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0000-0002-0113-7741.

**Контактная информация:** Ялымов Анатолий Александрович, e-mail: ayalyimov@gmail.com.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 09.07.2022.

**Поступила после рецензирования** 02.08.2022.

**Принята в печать** 25.08.2022.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Anatoliy A. Yalymov** — C. Sc. (Med.), Professor of the Department of Therapy, Faculty of Continuing Medical Education, senior researcher of the Department of Cardiology, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5322-3369.

**Yuliya E. Efremova** — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Scientific and Organizational Department, Acad. E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepanovskaya str., Moscow, 121552, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8674-9669.

**Grant G. Shekhyan** — C. Sc. (Med.), Professor of the Department of Therapy, Faculty of Continuing Medical Education, Head of the Cardiology Department, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0442-644X.

**Tatyana G. Charaeva** — junior researcher of the Cardiology Department, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0113-7741.

**Contact information:** Anatoliy A. Yalymov, e-mail: ayalyimov@gmail.com

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.


**There is no conflict of interests.**


**Received** 09.07.2022.


**Revised** 02.08.2022.

**Accepted** 25.08.2022.

# Регулярное применение Калия и Магния способствует повышению результативности терапии:

 **ИБС и ХСН** <sup>1-6</sup>  
(в составе комплексной терапии)  
Приказ Министерства здравоохранения РФ  
от 24.12.2012 г. №1554н.  
Приказ Министерства здравоохранения РФ  
от 01.06.2015 г. №405ан

 **Нарушений сердечного ритма** <sup>7-8</sup>  
(особенно в случае использования  
сердечных гликозидов)  
Приказ Министерства здравоохранения РФ  
от 9.11.2012 г. №710н.  
Приказ Министерства здравоохранения РФ  
от 28.12.2012 г. №1622н

 **Артериальной гипертензии** <sup>9-14</sup>  
(особенно в случае использования  
петлевых и тиазидных диуретиков)  
Приказ Министерства здравоохранения РФ  
от 9.11.2012 г. №708н



## Панангин® Форте

- **УДВОЕННАЯ ДОЗИРОВКА** -  
316 мг Калия и 280 мг Магния
- **УДОБСТВО ПРИЕМА** -  
1 таблетка 3 раза в день
- **ПОВЫШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ** -  
соблюдение пациентом рекомендаций врача



**НЕ ЗАБУДЬТЕ НАЗНАЧИТЬ ПАНАНГИН®  
В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ССЗ**



**ГЕДЕОН РИХТЕР**  
Здоровье — наша миссия



1. CIRCULATION. 2000 NOV 7;102(19):2353-8 ; 2. XU FENGMEI JIA JIZHEN YANG SUHONG. EFFECT OF PANANGIN ON LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE. JOURNAL OF KAIFENG MEDICAL COLLEGE VOL.19 NO. 3, 2000; 3. ZHI YF. ET AL. CLINICAL INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE AGAINST ARRHYTHMIA AND ITS POSSIBLE ANTI-OXIDATIVE MECHANISM. CHIN CRIT CARE MED, 2007 NOV; 19(11):662-6.; 4. ZHANG XING-PING. CLINICAL OBSERVATION OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE. IN THE TREATMENT OF ANGINA PECTORIS OF CORONARY HEART DISEASE. CHONGQING MEDICAL JOURNAL, JANUARY 2003, VOL. 32, ISSUE; 5. WANG HUIQING, WEI QIDA. PANANGIN'S EFFECT ON UNSTABLE ANGINA PECTORIS. JOURNAL OF TIANJIN MEDICAL UNIVERSITY 1999 VOL. 5 NO. 3; 6. THERAPEUTIC EFFECT OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE ON HEART FAILURE TIAN GUOPING, YAN XIBIN, JOURNAL OF HENGYANG MEDICAL COLLEGE VOL. 28 NO. 4 JULY 2000; 7. JACC VOL. 29, NO. 5 APRIL 1997;1028-34; 8. ZHI YF. ET AL. CLINICAL INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE AGAINST ARRHYTHMIA AND ITS POSSIBLE ANTI-OXIDATIVE MECHANISM. CHIN CRIT CARE MED, 2007 NOV; 19(11):662-6.; 9. ЯНКОВСКАЯ Л.В. РИСК РАЗВИТИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ РЯДА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ДЕФИЦИТЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ: АКЦЕНТ НА МАГНИЙ И КАЛИЙ // МЕЖДУНАРОДНЫЕ ОБЗОРЫ: КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА И ЗДОРОВЬЕ. 2015. №6 (18). С. 23-36; 10. BR MED J (CLIN RES ED). 1983 JUN 11;286(6381):1847-9.; 11. TIAN GUO-PING. EFFECT OF POTASSIUM MAGNESIUM AND ASPARTATE ON INSULIN RESISTANCE IN HYPERTENSION. CHINESE JOURNAL OF ARTERIOSCLEROSIS, 2000, VOL. 8 NO. 4: 1007-3949 (2000)-04-0353-03.; 12. EFFICACY COMPARISON STUDY OF EFFECTS OF PANANGIN AND NIFEDIPINE ON ESSENTIAL HYPERTENSION, MED J NAT DEFENDING FORCES IN NORTH CHINA, AUG. 2003, VOL. 15, NO. 4; 13. J INTERN MED. 1994 AUG;236(2):189-95.; 14. СЫЧЁВА Ю.А.. "РОЛЬ КОРРЕКЦИИ ДИСБАЛАНСА МАКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ" УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ СПБГМУ ИМ. И.П. ПАВЛОВА, VOL. 19, NO. 3, 2012, PP. 62-66. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. РУ В РФ П N013093/02 от 13.08.2007 Г. РЕКЛАМА. ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА», WWW.GEDEONRICHTER.COM/RU/RU

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-443-450

# Использование комплексных препаратов в терапии сосудистых нарушений различного происхождения

Э.Ю. Соловьева<sup>1</sup>, Ш.П. Абдуллаев<sup>2</sup><sup>1</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Одно из важнейших мест в патогенетической терапии сосудистых нарушений различного генеза занимает ангиопротективная, венотонирующая, антиагрегантная, противотромботическая терапия. В связи с этим особый интерес вызывают препараты, обладающие комплексным действием на различные звенья сосудистых нарушений. К числу таких средств относится лекарственный препарат АнгиоНорм®. Он представляет собой сухой экстракт, получаемый из смеси лекарственного растительного сырья — семян каштана конского, корней солодки, плодов боярышника и плодов шиповника. Особенности комбинированного состава экстракта препарата обуславливают широкий спектр его фармакологической активности. Фармакологические свойства препарата, определяемые составом экстракта, подтверждены в экспериментальных доклинических и клинических исследованиях. Клинические исследования продемонстрировали хорошую эффективность, безопасность и переносимость терапии у пациентов с различными нарушениями сосудистого и микроциркуляторного русла (хроническая венозная недостаточность, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, нарушения мозгового кровообращения, геморрой, трофические язвы на фоне варикозно-расширенных вен, постинфарктные состояния, лимфостаз верхней конечности). Результаты клинических исследований свидетельствуют о возможности длительного и безопасного использования данного препарата в комплексной терапии сосудистых поражений различного происхождения в амбулаторных и стационарных условиях.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хронические заболевания вен, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения микроциркуляции, ангиопротекторы, антиагреганты, ангионорм.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Соловьева Э.Ю., Абдуллаев Ш.П. Использование комплексных препаратов в терапии сосудистых нарушений различного происхождения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(8):443–450. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-443-450.

# The use of complex drugs in the treatment of vascular disorders of various origins

E.Yu. Solovyova<sup>1</sup>, Sh.P. Abdullaev<sup>2</sup><sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

One of the most important places in the pathogenetic therapy of various vascular disorders is occupied by angioprotective, venotonic, antiplatelet, and antithrombotic therapy. In this regard, drugs with a complex effect on various links of vascular disorders are of particular interest. These drugs include AngioNorm®. It is a dry extract obtained from a mixture of medicinal plant raw materials: horse chestnut seeds, licorice roots, hawthorn and rosehip fruits. The combined composition characteristics of the drug extract determine a wide range of its pharmacological activity. The pharmacological properties of the drug, determined by the extract composition, have been confirmed in experimental preclinical and clinical studies which have demonstrated good efficacy, safety and tolerability of therapy in patients with various vascular and microcirculatory disorders (eg. chronic venous insufficiency, hypertension, coronary heart disease, cerebrovascular disease, hemorrhoids, trophic ulcers in the setting of varicose veins, post-infarction conditions, upper limb lymphoedema). The results of clinical studies indicate the possibility of long-term and safe use of this drug in the complex therapy of various vascular lesions in outpatient and inpatient settings.

**KEYWORDS:** chronic venous diseases, cardiovascular diseases, microcirculation disorders, angioprotectors, antiplatelet agents, Angionorm.

**FOR CITATION:** Solovyova E.Yu., Abdullaev Sh.P. The use of complex drugs in the treatment of vascular disorders of various origins. Russian Medical Inquiry. 2022;6(8):443–450 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-443-450.

## ВВЕДЕНИЕ

Хронические заболевания вен (ХЗВ) остаются распространенной медицинской и социально-экономической проблемой. Так, по данным программы Vein Consult — крупнейшего эпидемиологического исследования распространенности ХЗВ, те или иные симптомы заболевания по классификации CEAP обнаруживались у 83,6% из 91 545 человек, обратившихся за помощью и обследованных в рамках исследования [1]. По данным ряда авторов, ча-

стота выявления ХЗВ среди взрослых составляет в среднем 25%, при этом разброс распространенности варикозной болезни вен нижних конечностей как наиболее частого примера ХЗВ варьирует от 2% до 56% среди мужчин и от 1% до 60% среди женщин [2]. В России в исследовании у работников промышленного предприятия признаки ХЗВ обнаруживались у 67,5% женщин и 50,4% мужчин, варикозное расширение вен в целом — у 20% [3]. Общая распространенность ХЗВ среди жителей сельской местности в России составила



62,4% [4]. Несмотря на некоторые методологические недостатки приведенных работ, их результаты показывают высокую распространенность ХЗВ.

Актуальной остается проблема высокой коморбидности подобных патологий с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, наличие симптоматики ХЗВ часто ассоциировано с эмфиземой легких / хронической обструктивной болезнью легких, сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией (АГ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), заболеваниями периферических артерий и др. [5–8], причем сопутствующие патологии могут взаимно отягощать друг друга [7]. Патогенетически нарушения непосредственно в сосудистом русле сочетаются с изменениями в сосудистой стенке. Взаимосвязь и взаимозависимость этих изменений обуславливают усиление патологического процесса с развитием тяжелых осложнений.

Одной из важных проблем современной ангионеврологии является поражение венозной системы головного мозга, которое может проявляться острыми, в виде церебральных венозных тромбозов (ЦВТ), и хроническими формами церебральной венозной недостаточности (ХЦВН). В литературе недостаточно данных о распространенности именно ХЦВН, хотя, по мнению ряда авторов [9], ХЦВН встречается значимо чаще, чем диагностируются, что, возможно, связано с полиморфизмом, неспецифичностью клинических проявлений и жалоб, предъявляемых пациентами на ранних стадиях ХЦВН. Основными патогенетическими механизмами развития ХЦВН являются повышение гидростатического давления в проксимальных венах и капиллярах, повышение внутричерепного давления, цитотоксический и вазогенный отеки головного мозга с развитием стазов, а в тяжелых случаях (при ЦВТ) — формирование диапедезных кровоизлияний и ишемических очагов [10].

С учетом того, что артериальная и венозная системы головного мозга взаимосвязаны, и при этом венозная часть сосудистого русла рассматривается как рефлексогенная зона, ответственная за развитие компенсаторных реакций, влияющих на постоянство мозгового кровотока, применение препаратов, обладающих венотоническим, антиагрегантным, противотромботическим, ангиопротективным эффектами, является общепризнанным в лечении цереброваскулярной патологии.

Известно, что объединяющим элементом сосудистой системы, состоящей из артерий, вен и капилляров, являются клетки эндотелия, выстилающие внутреннюю поверхность абсолютно всех сосудов организма. В нормальных физиологических условиях эндотелиальные клетки играют критическую роль в поддержании сосудистого гомеостаза, регулируя вязкость крови и фибринолиз, сосудистый тонус, ангиогенез, адгезию лейкоцитов и агрегацию тромбоцитов [11]. Дисфункция эндотелия характеризуется дисбалансом факторов вазодилатации и вазоконстрикции, повышением уровня активных форм кислорода и провоспалительных медиаторов, а также снижением биодоступности оксида азота — главного фактора регуляции тонуса сосудов. Возникновение эндотелиальной дисфункции ведет к нарушению проницаемости эндотелиального барьера, стимулирует формирование воспалительного и протромботического фенотипа, что в той или иной степени является частью патогенеза сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз, АГ, СД, ХЗВ [12–14].

В контексте эндотелиопатии как фактора сосудистых нарушений не менее актуальной остается проблема пандемии COVID-19. Поражение сердечно-сосудистой системы

на фоне COVID-19 формируется на уровне эндотелиального слоя, выстилающего все сосудистое русло. Развитие системного сосудистого воспаления обуславливает увеличение риска других осложнений, особенно у коморбидных пациентов (с АГ, СД, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца (ИБС), ХСН, ХЗВ, хронической венозной недостаточностью (ХВН), ангиопатией и др.) [15, 16]. COVID-19 вызывает формирование воспалительного фенотипа сосудов, характеризующегося развитием эндотелиальной дисфункции, формированием коагуло- и тромботических нарушений [17].

Таким образом, объединенные сходством патогенетических механизмов и факторов риска сердечно-сосудистые поражения требуют использования средств, обеспечивающих многостороннее влияние на состояния, сопровождающиеся сосудистыми нарушениями и патологией системы гемостаза. Одно из важнейших мест в патогенетической терапии подобных заболеваний занимает ангиопротективная, венотонизирующая, антиагрегантная, противотромботическая терапия. В связи с этим особый интерес вызывают препараты, обладающие комплексным действием на различные звенья сосудистых нарушений. К числу таких средств относится лекарственный препарат АнгиоНорм®, разработанный ФПК «ФармВИЛАР» на базе ВНИИ лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР).

## КОМПОНЕНТЫ ПРЕПАРАТА

АнгиоНорм® представляет собой сухой экстракт, получаемый из смеси лекарственного растительного сырья — семян каштана конского, корней солодки, плодов боярышника и плодов шиповника в соотношении 30:15:20:35 соответственно.

Содержание плодов каштана конского обеспечивает антиоксидантные, противовоспалительные, венотонизирующие, противоотечные свойства препарата. Экстракт содержит флавоноиды (кверцетин, кемпферол), проантоцианидин А<sub>2</sub> (антиоксидант) и кумарины (эскулин и фраксин) [18], но главным действующим веществом является тритерпеновый сапонин — эсцин [19]. Он способен значимо повышать толерантность эндотелия вен к гипоксии [20]. Воздействуя на клетки эндотелия венозных сосудов на молекулярном уровне, эсцин предотвращает появление двух главных пусковых факторов острого воспаления венозной стенки: падения содержания аденозинтрифосфата (АТФ) и активизации фосфолипазы А<sub>2</sub>, ответственной за синтез медиаторов воспаления. Блокируя развитие острого повреждения эндотелия, эсцин препятствует деградации мукополисахаридов и поддерживает тонус мышечных элементов венозной стенки, предотвращает адгезию нейтрофилов и тромбоцитов к интиме сосудов [20, 21]. Эсцин снижает проницаемость сосудистой стенки посредством увеличения чувствительности кальциевых каналов, что в итоге приводит к повышению венозного и артериального тонуса [22]. Противовоспалительный эффект эсцина обусловлен подавлением активации и адгезии нейтрофилов. Также ингибируется связанное с этим высвобождение медиаторов воспаления. Проантоцианидин А<sub>2</sub>, антиоксидант, содержащийся в составе экстракта, участвует в подавлении окислительного стресса и санации свободных радикалов, которые являются важным фактором патогенеза сосудистой недостаточности [23].

Корни солодки содержат сапонин глицирризин (от 8% до 24%), флавоноиды различных типов (ликвиритин, ликвиритозид, изоликвиритин — 3–4%) [24]. Глицирризин ингиби-

рует миграцию нейтрофилов в месте развития воспаления, обладает подавляющей тромбин активностью [25]. Глицеризин подавляет прилипание нейтрофилов к эндотелию сосудов в начальной фазе формирования тромба без снижения способности к свертыванию крови [26, 27]. Состав активных действующих веществ экстракта корней солодки обеспечивает антиагрегационный и противовоспалительный эффекты препаратов с содержанием солодки [28].

Плоды боярышника содержат флавоноиды (гиперозид, кверцетин, изокверцетин, рутин и др.), кофейную и хлорогеновую кислоты, тритерпеновые соединения (урсоловая, олеаноловая кислоты) [24]. Имеются данные о положительном влиянии препаратов боярышника на энергетический обмен в тканях сердца, сосудорасширяющем действии, способности уменьшать возбудимость нервной системы, нормализовать сон, снижать артериальное давление и проницаемость капилляров, оказывать кардиотонический, антисклеротический, антиаритмический, седативный, десенсибилизирующий и антиоксидантный эффекты [29, 30].

Плоды шиповника содержат аскорбиновую кислоту, каротиноиды, витамины К<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и Р, флавоноиды (кверцетин, изокверцетин, рутин, гиперозид) [24]. Аскорбиновая кислота как антиоксидант снижает деградацию оксида азота перекисными радикалами, способствуя восстановлению эндотелия сосудов, тормозит утолщение интимы сосудов, нормализует структуру сосудистой стенки [31, 32]. Помимо аскорбиновой кислоты антиоксидантную активность обеспечивает полифенольная фракция. За счет подавления простагландина Е2 способствует противовоспалительной активности экстракта [33]. Препараты шиповника оказывают капилляроукрепляющее, адаптогенное, поливитаминное действие.

Особенности комбинированного состава экстракта АнгиоНорм® обуславливают широкий спектр его фармакологической активности. Фармакологические свойства АнгиоНорм®, определяемые количественным и качественным составом экстракта, нашли свое подтверждение в экспериментальных доклинических и клинических исследованиях.

## Доклинические исследования

Доклинические исследования фармакологической активности, токсикологических свойств и безопасности препарата АнгиоНорм® были проведены в отделе медицины ВИЛАР. Изучалось его возможное влияние на свертывающую систему крови. Препарат обладал выраженной антиагрегационной и антиатромбоцитарной активностью и эффективно воздействовал на клеточное звено гемостаза. В условиях *in vitro* показано, что исследуемый препарат достоверно и дозозависимо ингибировал агрегацию тромбоцитов человека при использовании в качестве проагреганта как АДФ, так и коллагена. Полное ингибирование коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов отмечалось при концентрации препарата 5,0 мг/мл.

У кроликов пероральное введение исследуемого препарата в дозе 100 мг/кг резко подавляло коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов *ex vivo*: агрегация тромбоцитов снижалась в 3,2, 2,8 и 1,75 раза в зависимости от продолжительности введения препарата (1, 7 и 14 сут соответственно), причем эффект сохранялся на протяжении 14 сут введения препарата, показатель возвращался к исходным значениям через 1 нед. после отмены препарата. Препарат не оказывал существенного влияния на агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ. Оценка состояния

плазменного гемостаза показала, что исследуемый препарат не увеличивал тромбопластиновое время, но укорачивал активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), что указывало на некоторую активацию гемостатических реакций по внутреннему пути. Таким образом, результаты опытов свидетельствовали, что препарат оказывает значимое влияние на клеточное звено гемостаза — выраженное антиагрегационное действие *in vitro* и *ex vivo*.

В эксперименте у крыс пероральное применение препарата АнгиоНорм® в дозах 20 и 100 мг/кг вызывало снижение проницаемости капилляров кожи на 66,2% и 94,4% соответственно. По капилляропротективному свойству он существенно превосходил комбинацию экстракта семян конского каштана обыкновенного и тиамин гидрохлорида. Применение исследуемого препарата в дозе 100 мг/кг уменьшало воспалительный отек конечностей у мышей на модели формалинового артрита на 27% ( $p < 0,05$ ), гистаминового отека — на 41,2%, уменьшало объем воспалительного экссудата на модели перитонита на 53,9%. По противовоспалительному действию на модели гистаминового отека и перитонита АнгиоНорм® существенно превосходил комбинацию экстракта семян конского каштана обыкновенного и тиамин гидрохлорида. Сочетание капилляропротективной и противовоспалительной активности может способствовать проявлению венотонизирующего действия.

В экспериментальных моделях у крыс применение препарата АнгиоНорм® в дозах 20 и 100 мг/кг увеличивало почечный диурез на 24% и 50% соответственно, что усиливает общее противоотечное действие препарата. В условиях экспериментальных моделей язв желудка у крыс применение этого препарата демонстрировало выраженное протективное действие на слизистую, усиливая ее репаративные свойства. Данный факт может косвенно подтверждать противовоспалительное действие препарата.

В доклинических исследованиях показаны анальгетический и стресс-протективный эффекты препарата АнгиоНорм® [34, 35].

В исследованиях безопасности и переносимости было показано, что АнгиоНорм® не обладает общетоксическим действием и относится к малотоксичным веществам.

## Клинические исследования

Эффективность и безопасность препарата АнгиоНорм® у пациентов были оценены в ходе ряда клинических исследований (см. таблицу).

Так, исходя из фармакологических свойств, АнгиоНорм® способствует улучшению трофики тканей. В исследовании В.Ф. Корсун и соавт. [35] было показано, что применение этого препарата способствовало разрешению симптомов лимфостаза в группе пациенток ( $n = 12$ ) после мастэктомии. У всех пациенток на фоне приема исследуемого препарата в течение 1 мес. в стандартной дозировке заметно уменьшались застойные явления в плечевой области: исчезали боли, нормализовалась упругость ткани. У большинства пациенток отмечалось улучшение показателей гемореологии: прием исследуемого препарата приводил к снижению агрегационной активности тромбоцитов на 71,4% ( $p < 0,05$ ), к увеличению содержания тромбоцитов на 5,2%, удлинению тромбопластинового времени на 2,3% за счет ингибирования внутреннего механизма свертывания крови, удлинению протромбинового и тромбинового времени, снижению уровня фибриногена в плазме крови на 4,4% и к стабилизации значений международного

**Таблица.** Клинические исследования препарата АнгиоНорм®**Table.** Clinical studies of AngioNorm®

Дизайн исследования Study design	Нозология Nosology	Размер групп и терапия Group size and therapy	Продолжительность терапии Duration of therapy	Результаты Results	Заключение Conclusion	Ссылка Link
Проспективное с ретроспективным контролем	Лимфостаз после мастэктомии	12 пациентов. В качестве контроля использовались индивидуальные данные для каждого из пациентов в течение 2 мес. до применения исследуемого препарата	1 таблетка 3 р/сут в течение 1 мес.	У всех пациентов уменьшились застойные явления и улучшались показатели гемодинамики (↑ времени агрегации тромбоцитов, тромбинового времени)	Сосудоукрепляющее действие, ведущее к повышению тонуса венозной и лимфатической систем, обуславливает улучшение трофики тканей	[35]
Проспективное когортное контролируемое	Хронический геморрой	Основная группа: 30 пациентов (14 пациентов — II стадия, 16 пациентов — III стадия) получали АнгиоНорм®  Контрольная группа: 10 пациентов с неосложненным подострым и хроническим геморроем, получавших препарат сравнения (суппозитории, которые содержали экстракт листьев белладонны + комплекс трибромфенолята висмута и висмута оксида + цинка сульфат)	1 таблетка 3 р/сут в течение 1 мес.	В основной группе: среди пациентов со II стадией — у 8 исчезновение симптомов, у 6 — уменьшение; среди пациентов с III стадией — у 11 уменьшение симптоматики, у 5 — никаких эффектов. У всех отмечалось ↓ коагуляционного потенциала крови.  В группе сравнения снижение симптоматики у 4 пациентов (II и III стадии)	Исследуемый препарат улучшает клинический статус пациентов с хроническим геморроем и способствует нормализации показателей свертываемости крови	[36, 37]
Проспективное с ретроспективным контролем	Постинфарктный кардиосклероз	Основная группа: 14 пациентов получали АнгиоНорм®.  В качестве контроля использовались данные пациентов до применения препарата в течение последних 2 мес.	1 таблетка 3 р/сут в течение 3–6 нед.	Применение исследуемого препарата приводило к ↑ количества тромбоцитов, ↑ тромбластинового, протромбинового и тромбинового времени, ↓ уровня фибриногена, ↓ агрегационной активности тромбоцитов	Результаты демонстрируют значимую антиагрегационную активность исследуемого препарата	[38]
Проспективное когортное контролируемое	Постинфарктный кардиосклероз	Основная группа: 30 пациентов получали АСК + АнгиоНорм®.  Контрольная группа: 10 пациентов получали только антиагрегационную терапию АСК	1 таблетка 3 р/сут в течение 60 дней	В обеих группах отмечалось улучшение симптомов венозного застоя в нижних конечностях.  Применение исследуемого препарата приводило к ↓ уровня фибриногена, ↓ РФМК, ↑ времени свертывания крови, ↑ времени агрегации тромбоцитов, ↑ АЧТВ	Результаты демонстрируют наличие выраженных антитромботических свойств исследуемого препарата	[39]
Рандомизированное контролируемое слепое	Нестабильная прогрессирующая стенокардия, ИБС и АГ	Основная группа: 30 пациентов получали базисную терапию (АСК, НФГ, β-АБ, иАПФ, статины) + АнгиоНорм®.  Контрольная группа: 30 пациентов получали только базисную терапию	1 таблетка 3 р/сут в течение 20 дней	В основной группе применение исследуемого препарата способствовало ↓ коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, имелась тенденция к ↓ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов	Включение исследуемого препарата в стандартную антитромботическую терапию у пациентов с нестабильной стенокардией с помощью АСК способствовало достижению дополнительного антиагрегационного эффекта	[40]
Открытое описательное	ХВН + ГБ / ИБС / НМК	Все 48 пациентов в дополнение к основной терапии получали АнгиоНорм® в обычной (n=24) или удвоенной (n=24) дозе	1 или 2 таблетки 3 р/сут в течение 20 дней	Применение исследуемого препарата приводило к ↓ активности тромбоцитов, ↑ доли лиц с нормальной агрегацией, к ↓ риска внутрисосудистой коагуляции, ↓ недостаточности фибринолиза, ↓ дефицита антитромбина III	Для исследуемого препарата была показана значимая антиагрегантная, противотромботическая и профибринолитическая активность	[41]

**Примечание.** АСК — ацетилсалициловая кислота; РФМК — растворимый фибрин-мономерный комплекс; НФГ — нефракционированный гепарин, β-АБ — β-адреноблокаторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

нормализованного отношения. Положительное действие препарата на трофику тканей авторы объяснили эффектом укрепления стенки сосудов, что приводило к повышению тонуса венозных и лимфатических сосудов и устранению застойных явлений в этих системах [35, 36].

Возможность использования препарата АнгиоНорм® в составе базовой терапии геморроя была исследована в работе И.В. Воскобойниковой и соавт. [37]. Исследование включало наблюдение за 30 пациентами в возрасте от 29 до 74 лет с подострым и хроническим течением геморроя (у 14 пациентов — хронический геморрой II стадии, у 16 пациентов — III стадии), исследуемый препарат принимали в стандартной дозе 300 мг/сут в течение 1 мес. В группу сравнения было включено 10 пациентов с неосложненным подострым и хроническим геморроем, применявших в качестве компонента базовой терапии ректальные суппозитории, которые содержали экстракт листьев белладонны + комплекс трибромфенолята висмута и висмута оксида + цинка сульфат. В основной группе у 8 пациентов со II стадией отмечалось исчезновение субъективной симптоматики (боль, анальный зуд, кровянистые выделения, тенезмы), у 6 — уменьшение симптоматики. У 11 пациентов с III стадией наблюдалось уменьшение субъективной симптоматики, тогда как у 5 не было никакого эффекта. Вместе с тем все пациенты, применявшие препарат исследования, отметили более выраженное улучшение общего самочувствия, отсутствие побочных явлений. В группе сравнения положительный эффект в виде уменьшения симптоматики был выражен у 2 пациентов со II стадией хронического геморроя и у 2 пациентов с III стадией. В основной группе применение исследуемого препарата способствовало уменьшению коагуляционного потенциала крови, которое проявлялось снижением уровня фибриногена с  $5,06 \pm 0,16$  до  $4,5 \pm 0,16$  г/л ( $p < 0,05$ ), снижением уровня растворимого фибрин-мономерного комплекса (РФМК) с  $8,35 \pm 0,21$  до  $5,32 \pm 0,9$  мг / 100 мл ( $p < 0,05$ ), увеличением времени агрегации тромбоцитов с  $11,3 \pm 0,07$  до  $15,1 \pm 1,21$  с ( $p < 0,05$ ), увеличением времени свертывания крови и АЧТВ. В целом было показано, что исследуемый препарат улучшал клинический статус пациентов с хроническим геморроем и способствовал нормализации показателей свертываемости крови, что могло быть актуально у пациентов с хроническими венозными нарушениями [36, 37].

В работе Т.В. Чуйко и соавт. [38] оценивалась эффективность применения препарата АнгиоНорм® в комплексной терапии пациентов с сосудистыми нарушениями. В исследовании приняло участие 14 пациентов, у которых анализировалась динамика неспецифических симптомов постинфарктного кардиосклероза. Курс терапии исследуемым препаратом составлял 3–6 нед. по 3 таблетки в сутки через 40 мин после еды. В качестве контроля использовались данные пациентов до применения препаратов в течение последних 2 мес. Применение исследуемого препарата приводило к увеличению количества тромбоцитов, удлинению показателя тромбопластинового времени, протромбинового и тромбинового времени, снижению уровня фибриногена в плазме крови, агрегационной активности тромбоцитов. У 93,3% пациентов уменьшались боли в икроножных мышцах, у 81,8% — одышка при физической нагрузке. У 6 из 14 больных отмечалась необходимость в снижении дозы ацетилсалициловых антиагрегантов. Результаты исследования ярко демонстрируют антиагрегационную активность исследуемого препарата, в связи с чем авторы предполагают, что в определенных случаях препа-

рат может быть использован как средство выбора вместо химически синтезированных антиагрегантов.

В другом исследовании у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом сравнивалась эффективность базовой антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) в дозе 75–125 мг в сочетании с препаратом АнгиоНорм® ( $n=30$ ) и без него ( $n=10$ ). Исследуемый препарат применялся в рекомендуемой дозировке на протяжении 60 дней. Улучшение симптомов венозного застоя в нижних конечностях (отечность, боли и судороги в икроножных мышцах) регистрировалось как в основной, так и в контрольной группе. Применение исследуемого препарата в основной группе привело к уменьшению уровня фибриногена, достоверному уменьшению уровня РФМК, увеличению времени свертывания крови, достоверному увеличению времени агрегации тромбоцитов, увеличению АЧТВ. Вследствие выраженных антитромботических свойств авторы рекомендовали использование исследуемого препарата в комплексной терапии постинфарктного кардиосклероза [39].

Антитромботические свойства препарата АнгиоНорм® были изучены в рандомизированном слепом клиническом исследовании у пациентов с нестабильной (прогрессирующей) стенокардией. В исследовании было включено 60 пациентов с верифицированным диагнозом ИБС, который у 100% ассоциировался с АГ. Все пациенты получали базисную терапию, включавшую АСК, нефракционированный гепарин (который отменялся до назначения исследуемого препарата),  $\beta$ -адреноблокаторы (метопролол или бисопролол), ингибиторы АПФ (эналаприл или периндоприл), статины. Дозы базисных препаратов зависели от клинических проявлений основной патологии и показателей гемодинамики. Было сформировано 2 группы: основная ( $n=30$ ), в которой пациенты получали АнгиоНорм® дополнительно к стандартной терапии, и контрольная ( $n=30$ ). Продолжительность курса лечения исследуемым препаратом составила 20 дней, препарат принимался согласно инструкции в стандартной дозировке 300 мг/сут. По результатам 3-недельной терапии в обеих группах регистрировалась положительная динамика достижения целевых уровней артериального давления, что свидетельствовало о хорошей сочетаемости исследуемого препарата с антигипертензивными и антиангинальными препаратами. На 20-й день в основной группе отмечалось значимое снижение количества лейкоцитов периферической крови ( $p=0,03$ ) и СОЭ ( $p=0,04$ ) по сравнению с исходными показателями. Помимо этого, в группе активного лечения применение исследуемого препарата способствовало снижению коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов ( $p=0,04$ ) по сравнению с контрольной группой, имелась тенденция к снижению показателей АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ( $p=0,05$ ), тогда как параметры адреналин-индуцированной ( $p=0,63$ ) и спонтанной ( $p=0,58$ ) агрегации тромбоцитов в обеих группах были сопоставимы. Включение исследуемого препарата в стандартную антитромботическую терапию у пациентов с нестабильной стенокардией с помощью АСК способствовало достижению дополнительного антиагрегационного эффекта, что может находить применение в широкой клинической практике врачей-кардиологов [40].

Венотонизирующая активность препарата АнгиоНорм® была изучена в открытом наблюдательном исследовании у пациентов ( $n=48$ ), страдающих ХВН нижних конечностей в фазе декомпенсации, а также у пациентов с заболеваниями, сопровождающимися артериальными сосудистыми нару-

шениями (АГ, ИБС, нарушения мозгового кровообращения). В дополнение к основной терапии все пациенты получали исследуемый препарат по 1 таблетке 3 р/сут (n=24) или 2 таблетки 3 р/сут (n=24), продолжительность приема составляла 20 дней. У большинства пациентов отмечалась высокая эффективность исследуемого препарата в отношении субъективных (боли, тяжесть в ногах, судороги, парестезии, утомляемость икроножных мышц и отеки) и объективных (варикозы, отеки, трофические нарушения) симптомов ХВН. Только у 2 пациентов с ХВН IV–V стадии по СЕАР терапия исследуемым препаратом не оказала какого-либо положительного действия. Анализ показателей гемостаза показал, что на фоне приема исследуемого препарата у пациентов с ХВН снижалась активность тромбоцитов по типу гиперагрегации ( $p < 0,05$ ), а доля лиц с нормальной функцией тромбоцитов возросла до 91,6%. В группе пациентов с артериальными нарушениями доля лиц с нормаагрегацией достигала 100%. АнгиоНорм® способствовал снижению числа лиц с повышенным уровнем РФМК — молекулярного маркера внутрисосудистого свертывания, следствием чего являлось снижение подобного риска. На фоне приема исследуемого препарата снижалась недостаточность фибринолиза более чем в 4 раза у пациентов с ХВН ( $p = 0,03$ ) и более чем в 2 раза у пациентов с артериальными сосудистыми нарушениями ( $p = 0,04$ ). В обеих группах значимо снижался дефицит антитромбина III ( $p < 0,05$ ). Таким образом, для исследуемого препарата была показана антиагрегантная, противотромботическая и профибринолитическая активность, эффективность в отношении сосудистых нарушений венозного (ХВН) и артериального русла (АГ, ИБС, нарушения мозгового кровообращения) [41].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат АнгиоНорм® сочетает антиагрегационные, ангиопротекторные, вентонизирующие и противовоспалительные свойства, обладает улучшающим микроциркуляцию действием. Широкий спектр действия препарата обусловлен сочетанием компонентов, входящих в его состав. Доклинические (экспериментальные) и клинические исследования позволили подтвердить наличие у препарата данных фармакологических свойств. Клинические исследования продемонстрировали хорошую эффективность, безопасность и переносимость терапии у пациентов с различными нарушениями сосудистого и микроциркуляторного русла (ХВН, АГ, ИБС, нарушения мозгового кровообращения, геморрой, трофические язвы на фоне варикозно-расширенных вен, постинфарктные состояния, лимфостаз верхней конечности после оперативного удаления опухоли молочной железы). Результаты свидетельствуют о возможности длительного и безопасного использования данного препарата в комплексной терапии сосудистых поражений различного происхождения в амбулаторных и стационарных условиях. ▲

## Литература

- Rabe E., Guex J.J., Puskas A. et al. Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol.* 2012;31(2):105–115. PMID: 22466974.
- Селиверстов Е.И., Авакьянц И.П., Никишков А.С., Золотухин И.А. Эпидемиология хронических заболеваний вен. *Флебология.* 2016;10(1):35–43. DOI: 10.17116/flebo201610135-42.
- Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Гаврилов С.Г. и др. Хронические заболевания вен нижних конечностей у работников промышленных предприятий г. Москвы (результаты эпидемиологического исследования). *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2004;10(1):77–86.

- Золотухин И.А., Селиверстов Е.И., Шевцов Ю.Н. и др. Распространенность хронических заболеваний вен: результаты популяционного эпидемиологического исследования. *Флебология.* 2016;10(3):119–125. DOI: 10.17116/flebo2016103119-125.
- Matic P., Jolic S., Tanaskovic S. et al. Chronic Venous Disease and Comorbidities. *Angiology.* 2015;66(6):539–544. DOI: 10.1177/0003319714541988.
- Rabe E., Régnier C., Goron F. et al. The prevalence, disease characteristics and treatment of chronic venous disease: an international web-based survey. *J Comp Eff Res.* 2020;9(17):1205–1218. DOI: 10.2217/ceer-2020-0158.
- Баев В.М., Вагапов Т.Ф., Шмелева С.А. Коморбидность артериальной гипертензии и хронических заболеваний вен у мужчин. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3258.
- Синяченко О.В., Ермолаева М.В., Пилипенко Р.В. и др. Варикозная болезнь и коморбидный сахарный диабет. Сообщение 1. Изменения показателей углеводного метаболизма в крови из локтевых и пораженных вен нижних конечностей. *Международный эндокринологический журнал.* 2019;15(7):535–540. DOI: 10.22141/2224-0721.15.7.2019.186056.
- Baracchini C., Perini P., Calabrese M. et al. No evidence of chronic cerebral spinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset. *Ann Neurol.* 2011;69(1):90–99. DOI: 10.1002/ana.22228.
- Canhao P., Falcao F., Ferro J.M. Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(3):159–166. DOI: 10.1159/000068833.
- Sun H.J., Wu Z.Y., Nie X.W., Bian J.S. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide. *Front Pharmacol.* 2020;10:1568. DOI: 10.3389/fphar.2019.01568.
- Castro-Ferreira R., Cardoso R., Leite-Moreira A., Mansilha A. The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Venous Disease. *Ann Vasc Surg.* 2018;46:380–393. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.06.131.
- Barthelmes J., Nägele M.P., Ludovici V. et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease and Flammer syndrome-similarities and differences. *EPMA J.* 2017;8(2):99–109. DOI: 10.1007/s13167-017-0099-1.
- Favero G., Paganelli C., Buffoli B. et al. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention. *Biomed Res Int.* 2014;2014:801896. DOI: 10.1155/2014/801896.
- Levy J.H., Iba T., Gardiner E.E. Endothelial Injury in COVID-19 and Acute Infections: Putting the Pieces of the Puzzle Together. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(5):1774–1776. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.316101.
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Gustafson D., Raju S., Wu R. et al. Overcoming Barriers: The Endothelium As a Linchpin of Coronavirus Disease 2019 Pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(8):1818–1829. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314558.
- Bombardelli E., Morazzoni P., Griffini A. *Aesculus hippocastanum L.* *Fitoterapia.* 1996;67(6):483–511. DOI:10.1201/b10413-17.
- Зурабян С.Э. Номенклатура природных соединений: справочное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
- Frick R.W. Three treatments for chronic venous insufficiency: escin, hydroxyethylrutin, and Daflon. *Angiology.* 2000;51(3):197–205. DOI: 10.1177/000331970005100303.
- Arnould T., Janssens D., Michiels C., Remacle J. Effect of aescine on hypoxia-induced activation of human endothelial cells. *Eur J Pharmacol.* 1996;315(2):227–233. DOI: 10.1016/S0014-2999(96)00645-0.
- Sirtori C.R. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res.* 2001;44(3):183–193. DOI: 10.1006/phrs.2001.0847.
- Ezberci F., Ünal E. *Aesculus Hippocastanum (Aescin, Horse Chestnut) in the Management of Hemorrhoidal Disease: Review.* *Turk J Colorectal Dis.* 2018;28(2):54–57. DOI: 10.4274/tjcd.16442.
- Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. *Фармакогнозия: учебник.* М.: Медицина; 2002.
- Francischetti I.M., Monteiro R.Q., Guimarães J.A. Identification of glycyrrhizin as a thrombin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;235(1):259–263. DOI: 10.1006/bbrc.1997.6735.
- Nakata N., Kira Y., Yabunaka Y., Takaoka K. Prevention of venous thrombosis by preoperative glycyrrhizin infusion in a rat model. *J Orthop Sci.* 2008;13(5):456–462. DOI: 10.1007/s00776-008-1259-x.
- Fuhrman B., Volkova N., Kaplan M. et al. Antiatherosclerotic effects of licorice extract supplementation on hypercholesterolemic patients: increased resistance of LDL to atherogenic modifications, reduced plasma lipid levels, and decreased systolic blood pressure. *Nutrition.* 2002;18(3):268–273. DOI: 10.1016/S0899-9007(01)00753-5.
- Майнсков А.В., Киселева Т.Л., Колхир В.К. и др. Лекарственные средства растительного происхождения в терапии хронической венозной недостаточности. М.: МОКБ Марс; 1999.

29. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Лекарственные растения: Справочник. М.: Медицина; 1988.
30. Venskutonis P.R. Phytochemical composition and bioactivities of hawthorn (*Crataegus* spp.): review of recent research advances. *Journal of Food Bioactives*. 2018;4:69–87. DOI: 10.31665/JFB.2018.4163.
31. May J.M., Harrison F.E. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(17):2068–2083. DOI: 10.1089/ars.2013.5205.
32. Ashor A.W., Siervo M., Lara J. et al. Effect of vitamin C and vitamin E supplementation on endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2015;113(8):1182–1194. DOI: 10.1017/S0007114515000227.
33. Nađpal J.D., Lesjak M.M., Šibul F.S. et al. Comparative study of biological activities and phytochemical composition of two rose hips and their preserves: *Rosa canina* L. and *Rosa arvensis* Huds. *Food Chem*. 2016;192:907–914. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.07.089.
34. Колхир В.К., Воскобойникова И.В. Композиция Ангионорм, обладающая антиагрегационным, капилляропротекторным, вентонизирующим действием. Патент РФ на изобретение RU2241483С1. Опубликовано 12.10.2004.
35. Корсун В.Ф., Колхир В.К., Воскобойникова И.В. и др. Использование ангионорма после мастэктомии: Методические рекомендации. М.: РУДН; 2009.
36. Корсун Е.В. Отчет о клинико-лабораторном изучении эффективности отечественного препарата Ангионорм при геморрое. ООО «Институт фитотерапии». М.; 2013.
37. Воскобойникова И.В., Корсун В.Ф., Колхир В.К., Корсун Е.В. Ангионорм в комплексной терапии геморроя. В кн.: Сборник тезисов XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М.; 2014:29–30.
38. Чуйко Т.В., Корсун В.Ф., Воскобойникова И.В. и др. Ангионорм® после перенесенного инфаркта миокарда. *Медицинский алфавит*. 2016;1(8):40–44.
39. Воскобойникова И.В., Корсун В.Ф., Колхир В.К., Корсун Е.В. Ангионорм при постинфарктном кардиосклерозе. В кн.: Сборник тезисов XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М.; 2014:29.
40. Гарганеева Н.П., Барбараш О.Л., Алтарев С.С. и др. Анти тромботическая эффективность отечественного растительного препарата в комплексной терапии нестабильной стенокардии. *Лечащий врач*. 2013;2:126–128.
41. Чапаева Н.Н. Ангионорм в терапии пациентов с хронической венозной недостаточностью и другими сосудистыми нарушениями. (Электронный ресурс.) URL: <https://medi.ru/info/2733/> (дата обращения: 03.03.2022).
9. Baracchini C., Perini P., Calabrese M. et al. No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset. *Ann Neurol*. 2011;69(1):90–99. DOI: 10.1002/ana.22228.
10. Canhao P., Falcao F., Ferro J.M. Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15(3):159–166. DOI: 10.1159/000068833.
11. Sun H.J., Wu Z.Y., Nie X.W., Bian J.S. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide. *Front Pharmacol*. 2020;10:1568. DOI: 10.3389/fphar.2019.01568.
12. Castro-Ferreira R., Cardoso R., Leite-Moreira A., Mansilha A. The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Venous Disease. *Ann Vasc Surg*. 2018;46:380–393. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.06.131.
13. Barthelmes J., Nägele M.P., Ludovici V. et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease and Flammer syndrome-similarities and differences. *EPMA J*. 2017;8(2):99–109. DOI: 10.1007/s13167-017-0099-1.
14. Favero G., Paganelli C., Buffoli B. et al. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention. *Biomed Res Int*. 2014;2014:801896. DOI: 10.1155/2014/801896.
15. Levy J.H., Iba T., Gardiner E.E. Endothelial Injury in COVID-19 and Acute Infections: Putting the Pieces of the Puzzle Together. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(5):1774–1776. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.316101.
16. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
17. Gustafson D., Raju S., Wu R. et al. Overcoming Barriers: The Endothelium As a Linchpin of Coronavirus Disease 2019 Pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(8):1818–1829. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314558.
18. Bombardelli E., Morazzoni P., Griffini A. *Aesculus hippocastanum* L. *Fitoterapia*. 1996;67(6):483–511. DOI: 10.1201/b10413-17.
19. Zurabyan S.E. Nomenclature of natural compounds: a reference guide. М.: GEOTAR-Media; 2008 (in Russ.).
20. Frick R.W. Three treatments for chronic venous insufficiency: escin, hydroxyethylrutin, and Daflon. *Angiology*. 2000;51(3):197–205. DOI: 10.1177/000331970005100303.
21. Arnould T., Janssens D., Michiels C., Remacle J. Effect of aescine on hypoxia-induced activation of human endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 1996;315(2):227–233. DOI: 10.1016/S0014-2999(96)00645-0.
22. Sirtori C.R. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res*. 2001;44(3):183–193. DOI: 10.1006/phrs.2001.0847.
23. Ezberci F., Ünal E. *Aesculus Hippocastanum* (Aescin, Horse Chestnut) in the Management of Hemorrhoidal Disease: Review. *Turk J Colorectal Dis*. 2018;28(2):54–57. DOI: 10.4274/tjcd.16442.
24. Muravyova D.A., Samylina I.A., Yakovlev G.P. *Pharmacognosy: textbook*. М.: Medicine; 2002 (in Russ.).
25. Francischetti I.M., Monteiro R.Q., Guimaraes J.A. Identification of glycyrrhizin as a thrombin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;235(1):259–263. DOI: 10.1006/bbrc.1997.6735.
26. Nakata N., Kira Y., Yabunaka Y., Takaoka K. Prevention of venous thrombosis by preoperative glycyrrhizin infusion in a rat model. *J Orthop Sci*. 2008;13(5):456–462. DOI: 10.1007/s00776-008-1259-x.
27. Fuhrman B., Volkova N., Kaplan M. et al. Antiatherosclerotic effects of licorice extract supplementation on hypercholesterolemic patients: increased resistance of LDL to atherogenic modifications, reduced plasma lipid levels, and decreased systolic blood pressure. *Nutrition*. 2002;18(3):268–273. DOI: 10.1016/S0899-9007(01)00753-5.
28. Majnskov A.V., Kiseleva T.L., Kolhir V.K. et al. Herbal medicines in the treatment of chronic venous insufficiency. М.: MOKB Mars; 1999 (in Russ.).
29. Sokolov S.J., Zamotaev I.P. *Medicinal Plants: A Handbook*. М.: Meditsina; 1988 (in Russ.).
30. Venskutonis P.R. Phytochemical composition and bioactivities of hawthorn (*Crataegus* spp.): review of recent research advances. *Journal of Food Bioactives*. 2018;4:69–87. DOI: 10.31665/JFB.2018.4163.
31. May J.M., Harrison F.E. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(17):2068–2083. DOI: 10.1089/ars.2013.5205.
32. Ashor A.W., Siervo M., Lara J. et al. Effect of vitamin C and vitamin E supplementation on endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2015;113(8):1182–1194. DOI: 10.1017/S0007114515000227.
33. Nađpal J.D., Lesjak M.M., Šibul F.S. et al. Comparative study of biological activities and phytochemical composition of two rose hips and their preserves: *Rosa canina* L. and *Rosa arvensis* Huds. *Food Chem*. 2016;192:907–914. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.07.089.

## References

1. Rabe E., Guex J.J., Puskas A. et al. Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol*. 2012;31(2):105–115. PMID: 22466974.
2. Seliverstov E.I., Avak'yants I.P., Nikishkov A.S., Zolotukhin I.A. Epidemiology of Chronic Venous Disease. *Flebologiya*. 2016;10(1):35–43 (in Russ.). DOI: 10.17116/flebo201610135-42.
3. Kirienko A.I., Bogachev V.Y., Gavrilo S.G. et al. Chronic diseases of lower limb veins in Moscow industrial enterprises employees (results of epidemiological study). *Angiologia i sosudistaya khirurgia*. 2004;10(1):77–86 (in Russ.).
4. Zolotukhin I.A., Seliverstov E.I., Shevtsov Yu.N. et al. Prevalence of Chronic Venous Disease: Results of Population Based Epidemiological Study. *Flebologiya*. 2016;10(3):119–125 (in Russ.). DOI: 10.17116/flebo2016103119-125.
5. Matic P., Jolic S., Tanaskovic S. et al. Chronic Venous Disease and Comorbidities. *Angiology*. 2015;66(6):539–544. DOI: 10.1177/0003319714541988.
6. Rabe E., Régnier C., Goron F. et al. The prevalence, disease characteristics and treatment of chronic venous disease: an international web-based survey. *J Comp Eff Res*. 2020;9(17):1205–1218. DOI: 10.2217/cer-2020-0158.
7. Baev V.M., Vagapov T.F., Shmeleva S.A. Comorbidity of hypertension and chronic venous disease in men. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2020;25(3):3258 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3258.
8. Sinyachenko O.V., Ermolaeva M.V., Pilipenko R.V. et al. Varicose vein disease and comorbid diabetes mellitus. Report 1: Changes in carbohydrate metabolic parameters in blood from elbow and affected veins of the lower extremities. *Mezhdunarodniy endokrinologicheskiy zhurnal*. 2019;15(7):535–540 (in Russ.). DOI: 10.22141/2224-0721.15.7.2019.186056.

34. Kolkhir V.K., Voskoboynikova I.V. Composition "Angionorm", which has anti-aggregation, capillary-protective, venotonic action. RF patent for invention RU2241483C1. Published 10.12.2004.

35. Korsun V.F., Kolkhir V.K., Voskoboynikova I.V. et al. The use of angionorm after mastectomy: Guidelines. M.: RUDN; 2009 (in Russ.).

36. Korsun E.V. Report on clinical and laboratory study of the effectiveness of the domestic drug Angionorm in hemorrhoids. "Institute of phytotherapy". M.; 2013 (in Russ.).

37. Voskoboynikova I.V., Korsun V.F., Kolkhir V.K., Korsun E.V. Angionorm in the treatment of hemorrhoids. In: Collection of abstracts of the XXI Russian National Congress "Man and Medicine". M.; 2014:29–30 (in Russ.).

38. Chuiko T.V., Korsun V.F., Voskoboynikova I.V. et al. AngioNorm® after myocardial infarction. Medicinskiy alfavit. 2016;1(8):40–44 (in Russ.).

39. Voskoboynikova I.V., Korsun V.F., Kolkhir V.K., Korsun E.V. AngioNorm in postinfarction atherosclerosis. In: Collection of abstracts of the XXI Russian National Congress "Man and Medicine". M.; 2014:29 (in Russ.).

40. Garganeeva N.P., Barbarash O.L., Altarev S.S. et al. Antithrombotic efficacy of a domestic herbal medicine in the complex therapy of unstable angina pectoris. Lechashchij vrach. 2013;2:126–128 (in Russ.).

41. Chapaeva N.N. Angionorm in therapy of patients with chronic venous insufficiency and other vascular disorders. (Electronic resource.) URL: <https://medi.ru/info/2733/> (access date: 03.03.2022) (in Russ.).

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Соловьева Элла Юрьевна** — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой неврологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-1256-2695.

**Абдуллаев Шерзод Пардабоевич** — к.б.н., научный сотрудник НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993,

Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0001-9001-1499.

**Контактная информация:** Абдуллаев Шерзод Пардабоевич, e-mail: [sherzodx5@gmail.com](mailto:sherzodx5@gmail.com).

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 19.04.2022.**

**Поступила после рецензирования 18.05.2022.**

**Принята в печать 10.06.2022.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Ella Yu. Solovieva** — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Neurology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1256-2695.

**Sherzod P. Abdullaev** — C. Sc. (Bio.), Researcher at the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9001-1499.

**Contact information:** Sherzod P. Abdullaev, e-mail: [sherzodx5@gmail.com](mailto:sherzodx5@gmail.com).

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 19.04.2022.**

**Revised 18.05.2022.**

**Accepted 10.06.2022.**

# АНГИОНОРМ®

АНГИОПРОТЕКТОРНОЕ СРЕДСТВО

otc pharm  
ОТИСИФАРМ

АО «Отисифарм»,  
Россия, 123112, г. Москва,  
ул. Тестовская, д. 10, этаж 12.

[www.angionorm.ru](http://www.angionorm.ru)

## ДЕРЖИ СОСУДЫ В НОРМЕ

**ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ АНГИОНОРМ® ОКАЗЫВАЕТ КОМПЛЕКСНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА СОСУДИстую СИСТЕМУ:**

- проявляет противовоспалительную активность
- снижает риск тромбообразования
- укрепляет стенки сосудов
- улучшает микроциркуляцию и кровообращение<sup>1</sup>

**СПОСОБСТВУЕТ НОРМАЛИЗАЦИИ РАБОТЫ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

обусловлены действием лекарственных компонентов, входящих в состав уникального запатентованного<sup>2</sup> экстракта Ангионорм®

1. Инструкция по применению препарата Ангионорм. Рег.номер ЛС-001137.

2. Патент RU 2241483 C1 от 10.06.2003. Срок патента до 10.06.2023.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Реклама.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-451-457

## Заболевания слизистой оболочки полости рта и твердых тканей зубов как проявление целиакии

В.И. Мазуров<sup>1,2</sup>, И.З. Гайдукова<sup>1,2</sup>, О.В. Инамова<sup>1,2</sup>, Е.С. Таманькова<sup>1</sup>,  
В.И. Догова<sup>1</sup>, А.И. Пилипенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 19», Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

Целиакия, или глютеновая энтеропатия, — хроническое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется иммунной энтеропатией при приеме глютена и является результатом взаимодействия генетических и экологических факторов. В обзоре рассмотрены вопросы этиологии и патогенеза целиакии с точки зрения поражения слизистой оболочки полости рта. На основании данных медицинских литературных источников проведен анализ встречаемости, выраженности и структурности изменений со стороны полости рта при целиакии. Показано, что дефекты зубной эмали и рецидивирующие афтозные язвы могут быть единственным проявлением целиакии. Наиболее часто встречающимися заболеваниями полости рта при целиакии являются рецидивирующий афтозный стоматит, задержка прорезывания зубов, дефекты эмали зубов, в частности гипоплазия. Наиболее редкими считаются угловой хейлит и атрофический глоссит. Распространенность кариеса у пациентов с диагнозом целиакии либо не отличается от распространенности у здоровых людей, либо значение индексов распространенности кариеса значительно ниже у пациентов с целиакией, чем в контрольной группе. Оральные поражения при целиакии могут вызвать значительные функциональные и эстетические нарушения, а также ухудшить качество жизни пациента.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** целиакия, глютеновая энтеропатия, слизистая оболочка полости рта, кариес, рецидивирующий афтозный стоматит, задержка прорезывания зубов, хейлит, атрофический глоссит.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Инамова О.В. и др. Заболевания слизистой оболочки полости рта и твердых тканей зубов как проявление целиакии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(8):451–457. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-451-457.

## Diseases of the oral mucosa and dental tissues as a manifestation of celiac disease

V.I. Mazurov<sup>1,2</sup>, I.Z. Gaydukova<sup>1,2</sup>, O.V. Inamova<sup>1,2</sup>, E.S. Tamankova<sup>1</sup>, V.I. Dogova<sup>1</sup>, A.I. Pilipenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>Clinical Rheumatological Hospital No. 25, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup>City Outpatient Clinic No. 19, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

Celiac disease, or gluten-sensitive enteropathy, is a chronic autoimmune disease characterized by immune response when taking gluten. Celiac disease is a multifactorial disorder that results from the interaction of genetic and environmental factors. The review examines the etiology and pathogenesis of celiac disease from the view of the oral mucosal lesions. Based on the data of medical literature sources, the analysis of the incidence, severity and structure of oral cavity changes in celiac disease was conducted. It has been shown that tooth enamel defects and recurrent aphthous stomatitis may be the only manifestation of celiac disease.

The most common oral cavity disorders in celiac disease are recurrent aphthous stomatitis, teething retention, tooth enamel defects, in particular hypoplasia. Angular cheilitis and atrophic glossitis are considered the very rare. The caries prevalence in patients diagnosed with celiac disease either does not differ from the prevalence in healthy patients, or the caries prevalence indices are significantly lower in patients with celiac disease than in the control group. Oral lesions in celiac disease can cause significant functional and aesthetic disorders, as well as worsen the patient's life quality.

**KEYWORDS:** celiac disease, gluten enteropathy, oral mucosa, caries, recurrent aphthous stomatitis, teething retention, cheilitis, atrophic glossitis.

**FOR CITATION:** Mazurov V.I., Gaydukova I.Z., Inamova O.V. et al. Diseases of the oral mucosa and dental tissues as a manifestation of celiac disease. Russian Medical Inquiry. 2022;6(8):451–457 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-451-457.

### ВВЕДЕНИЕ

Желудочно-кишечные заболевания различной этиологии (воспалительной, инфекционной, генетической и др.) могут приводить к изменениям в твердых и мягких тканях полости рта. Одним из таких заболеваний является цели-

акия, или глютеновая энтеропатия, — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся иммунной энтеропатией при приеме глютена [1]. При целиакии имеет место атрофия ворсинок слизистой оболочки (СО) тонкого кишечника, вследствие чего развивается



синдром мальабсорбции [2]. Целиакия может появиться в любом возрасте и характеризуется широким разнообразием клинических признаков и симптомов: от тяжелой мальабсорбции до минимальных проявлений или бессимптомного течения [3]. В большинстве случаев желудочно-кишечные симптомы определяют клиническую картину заболевания, у многих пациентов оральные проявления отмечаются до появления желудочно-кишечных симптомов [4].

В настоящее время признается влияние множества факторов на развитие целиакии, таких как качественные и количественные изменения микробиоты кишечника, частота и время начального контакта с глютеном, инфекции и продолжительность грудного вскармливания [3].

Целиакия обычно поражает мужчин на третьем десятилетии жизни, однако она может появиться в любом возрасте, в том числе в раннем [5]. Распространенность этого состояния может достигать 1% среди взрослого населения [6].

В представленном обзоре мы рассмотрели вопросы этиологии и патогенеза целиакии и на основании данных литературных источников оценили встречаемость, выраженность и структурность изменений со стороны полости рта при целиакии. Обзор был составлен на основе данных статей из PubMed за период с сентября 1967 г. по январь 2021 г. Было проанализировано 156 статей по запросу "celiac disease", "gluten enteropathy". В окончательный анализ включены 47 работ, соответствующих цели исследования.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЦЕЛИАКИИ

Целиакия — многофакторное заболевание, которое является результатом взаимодействия генетических и экологических факторов [3]. Взаимосвязи между развитием целиакии и подтипами человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA), локализующихся в 6-й хромосоме, подтверждают роль генетической предрасположенности в развитии целиакии. HLA с DQ2 и DQ8 генотипами описан в литературе как важный предрасполагающий фактор развития целиакии [3]. HLA-DQ2 выявляется почти у 90% пациентов с целиакией, в то время как остальные пациенты имеют HLA-DQ8 [6].

Поляризация антигенпрезентирующих клеток, в основном макрофагов, дендритных клеток и В-лимфоцитов, во II тип (провоспалительная поляризация молекул) может явиться одной из патогенетических основ развития целиакии [7].

Почти у всех пациентов с глютеновой энтеропатией развиваются аутоиммунные реакции. Это можно выявить по превышающему значению IgA (аутоантитела) к ферменту ткани трансглутаминазе (TG2) [7, 8]. Этот тканевый фермент экспрессируется многими типами клеток и ассоциируется с внеклеточным матриксом (волокна эндомизия или ретикулина). TG2 нацелен на определенные остатки глутамин в некоторых тканях [7]. TG2 трансформирует определенные пептиды глютена, увеличивая их сходство к HLA-DQ2 или HLA-DQ8. Это вызывает значительную активацию клеток CD4<sup>+</sup> (T-helper 1), что может привести к воспалению СО кишечника, мальабсорбции и многочисленным вторичным симптомам и к аутоиммунным проявлениям целиакии [7]. Изучено влияние вида HLA на развитие и клиническую форму целиакии [6, 8, 9].

Целиакия является генетически детерминированным заболеванием, имеющим тенденцию к появлению симптомов со стороны полости рта. В исследование J. Sanchez-Solares et al. [1] были включены 6 пациентов с диагнозом «целиакия», поставленным *de novo*, и 7 пациентов с целиакией, проходивших лечение и находившихся на безглютеновой диете как минимум 1 год. Пациенты, не страдавшие данным заболеванием (n=8), составили контрольную группу. Истории болезни всех субъектов были проверены гастроэнтерологом, ответственным за набор пациентов. Все пациенты с недавно перенесенным заболеванием носоглотки или тяжелыми респираторными аллергическими заболеваниями были исключены из исследования. Каждому участнику исследования дважды выполняли биопсию СО щеки для анализа мРНК методом ПЦР и иммуногистохимического исследования. Образцы СО полости рта окрашивали на общие маркеры Т-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток, такие как CD3, CD4, CD8, FoxP3, лангерин и CD11c [1].

В ходе исследования не было обнаружено существенных различий в абсолютном количестве CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> или CD8<sup>+</sup> Т-клеток ни в эпителии, ни в собственной пластинке. Однако когда было исследовано расположение этих клеток у набранных пациентов, обнаружили значительные различия между исследуемыми группами. Доля CD3<sup>+</sup> клеток, расположенных в эпителии, была статистически значимо ниже у пациентов с целиакией по сравнению с показателем у лиц из контрольной группы (-15,60±5,86%, p<0,05) и с пациентами, у которых диагноз был поставлен *de novo* (-20,32±6,30%, p<0,05). Присутствие CD4<sup>+</sup> в эпителии также было значительно ниже у пациентов с целиакией, но только по сравнению с показателем у лиц из контрольной группы (-28,91±7,27%, p<0,01). В отношении CD8<sup>+</sup> не выявлено значительных различий между экспериментальными группами.

Регуляторные Т-клетки (Tregs) участвуют в поддержании иммунного гомеостаза и предотвращении реакций аутоиммунитета. Treg-клетки включают Treg-клетки тимуса и периферические Treg-клетки, которые могут подавлять иммунный ответ посредством множества механизмов. На дифференцировку, пролиферацию, подавляющую функцию и выживаемость Treg-клеток влияют различные программы энергетического метаболизма. Фактор транскрипции Foxp3 является главным регулятором клонов для развития и подавляющей активности Treg-клеток [10].

Количество клеток FoxP3<sup>+</sup> в эпителии в большинстве случаев было незначительным. Количество FoxP3<sup>+</sup> Treg во всей СО было значительно выше у пациентов с целиакией с диагнозом *de novo* (+11,54 клеток/мм<sup>2</sup>, p<0,001) и у тех, кто проходил лечение как минимум 1 год (+8,04 клеток/мм<sup>2</sup>, p<0,05), по сравнению с участниками исследования без целиакии (контрольная группа). Когда исследовали популяцию Treg среди всех CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> клеток, наблюдались аналогичные результаты. Соотношение FoxP3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> увеличивалось в группе пациентов, у которых диагноз был поставлен *de novo* (+11,00%, p<0,01), и у пациентов, которые в течение 1 года находились на безглютеновой диете (+9,00%, p<0,05). Соотношение FoxP3<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup> также увеличивалось в группах пациентов с диагнозом *de novo* (+27,11±4,58%, p<0,0001) и пациентов, находившихся в течение 1 года на безглютеновой диете (+16,01±4,58%, p<0,01). Наблюдали значительное

снижение экспрессии белков эпителиальных соединений у всех пациентов с целиакией, что указывает на нарушение целостности барьера СО полости рта. У данных пациентов была значительно увеличена популяция FoxP3<sup>+</sup> [1]. Это позволяет предположить, что Tregs транспортируются в поврежденную СО даже после отказа от глютена.

Уровни мРНК амфирегулина из мононуклеарных клеток периферической крови и повреждение эпителия СО полости рта коррелировали с инфильтрацией Treg во всех экспериментальных группах. Это позволяет предположить, что привлеченные Treg могут демонстрировать фенотип «восстановления». На основании полученных результатов предполагается, что СО полости рта при целиакии поражается, что может быть использовано в диагностике этого заболевания. Кроме того, из-за своей толерогенной природы СО может быть важной мишенью для пероральной иммунотерапии [1].

В ходе исследования оценивали, имеет ли набор Treg СО полости рта характерные особенности при целиакии. Авторами была обнаружена значительная положительная корреляция между экспрессией E-кадгерина и экспрессией лангерина в оральной эпителии ( $r=0,57$ ,  $p<0,01$ ) для всех групп [1]. E-кадгерин — кальций-зависимая молекула межклеточной адгезии, играющая ключевую роль в поведении эпителиальных клеток, формировании тканей и подавлении рака [11]. Напротив, уровни E-кадгерина отрицательно коррелировали с количеством FoxP3<sup>+</sup> Treg ( $r=-0,65$ ,  $p<0,01$ ), т. е. чем выше уровень повреждения эпителия (чем ниже экспрессия E-кадгерина), тем более выражена инфильтрация Treg в СО ротовой полости [1].

Целиакия влечет за собой синдром мальабсорбции [2]. Так, при целиакии нарушается всасывание железа в организме, с чем связана неэффективность пероральной терапии железом при железодефицитной анемии, которая, в свою очередь, проявляется в полости рта характерными симптомами [12]. Железодефицитная анемия — наиболее частое проявление целиакии [13]. Пациент может ощущать жжение в СО полости рта (76,0%), сухость во рту (49,3%), могут наблюдаться варикозное расширение вен языка (56,0%), красный плоский лишай (33,3%) и атрофический глоссит (26,7%) — это ведущие оральные проявления у больных ЖДА [14]. Нередко отмечаются также бледность СО и угловой хейлит [15].

Целиакия может являться причиной дефицита  $B_{12}$  в организме. Признаки такого дефицита со стороны полости рта рассматриваются как часть мегалобластических изменений во всем желудочно-кишечном тракте, которые хорошо морфологически определяются в костном мозге [16, 17]. Наиболее частые симптомы  $B_{12}$ -дефицитной анемии в полости рта — это эритема СО, угловой хейлит, атрофия сосочков языка, жжение в полости рта и рецидивирующий афтозный стоматит [18]. Еще одним характерным признаком дефицита витамина  $B_{12}$  в полости рта является «пурпурный язык» [16].

За последние 50 лет произошло существенное увеличение распространенности целиакии, причем зачастую диагноз устанавливается довольно поздно по причине гиподиагностики. Это может быть связано с тем, что часто врачи недооценивают внешнеочные симптомы и признаки данного заболевания [12], такие как герпетический дерматит, анемия, низкий рост, остеопороз, артрит, неврологические проблемы, необъяснимое повышение уровня транс-

аминаз и даже женское бесплодие [3], а также проявления со стороны полости рта [19].

## СПЕЦИФИЧЕСКИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЦЕЛИАКИИ

В настоящее время широко признано, что целиакия может поражать полость рта и зубы, что проявляется в виде дефектов зубной эмали и рецидивирующих афтозных язв [20–23]. Оральные поражения при целиакии могут вызвать значительные функциональные и эстетические нарушения, а также ухудшить качество жизни пациента [4].

**Дефекты эмали зубов.** Дефекты зубной эмали могут проявляться в виде как функциональных нарушений (гипоплазия), так и качественных нарушений (гипокальцификация) [24].

Локализованная гипоплазия эмали может быть в виде ямок, бороздок или глубоких линий на вестибулярных поверхностях, которые в норме блестящие и твердые. Неповрежденная гладкая поверхность эмали с непрозрачными белыми или желтыми пятнами или линиями указывает на менее серьезное гипокальцифицированное нарушение [20]. Дефект в виде ямки в среднем имеет размер 80 микрон. Поражается только эмаль, повреждение дентина отсутствует [25]. Гипоплазия является некариозным поражением эмали, появляется в одноименной группе зубов во всех 4 квадрантах [21, 24]. Единичные и асимметричные изменения считаются крайне неспецифичными для целиакии [24].

Для оценки всех изменений эмали широко используется 4-уровневая классификация по L. Aine et al. [26]:

I. Одно или несколько кремневых, желтых или коричневых пятен (отметин) с четкой или размытой границей, часть зубной эмали может быть непрозрачной.

II. Незначительные структурные дефекты эмали, шероховатая вестибулярная поверхность с горизонтальными бороздками или ямками, искажение цвета и нарушение прозрачности эмали.

III. Явные структурные дефекты эмали зуба, часть поверхности эмали шероховатая, с глубокими бороздками различной глубины либо с глубокими вертикальными ямами, крупными очагами помутнения разных оттенков.

IV. Сильно изменена структура эмали. Изменена форма зуба: кончики бугров заострены, режущие кромки и/или режущий край неровно истончены. Истончение эмалевого материала легко обнаруживается [26].

При изучении изменений эмали под электронным микроскопом видно, что эмалевые призмы укорочены и расположены неровно, слабо распределено межпризматическое вещество [24].

Общая распространенность системных дефектов зубной эмали у пациентов с глютеновой болезнью со сменным или постоянным прикусом колеблется от 9,5% до 95,9% (в среднем 51,1%); у пациентов с молочными зубами распространенность составляет от 5,8% до 13,3% (в среднем 9,6%) [27]. Это различие можно объяснить тем фактом, что коронки постоянных зубов образуются в период с первых месяцев жизни до 7-го года (т. е. после введения глютена в рацион), тогда как развитие временных зубов происходит в основном в утробе матери [28]. Поражение молочных зубов в некоторых случаях подтверждает гипотезу о том, что иммунологические и генетические факторы играют более важную роль в этиологии дефектов, чем дефицит пита-

тельных веществ. Дефекты зубной эмали также обнаруживаются у здоровых родственников первой степени родства пациентов с глютеновой болезнью, что дополнительно подтверждает иммуногенетическую основу болезни [29]. Причиной дефектов зубной эмали может быть и нарушение питания, включая недостаточное поступление кальция [30]. Также была выдвинута гипотеза о том, что глютен напрямую может стимулировать лимфоциты в СО полости рта, приводя к различным ее повреждениям [27].

Дефекты зубной эмали часто встречаются у детей, у которых до 7 лет развиваются симптомы целиакии [21]. Основными зубами, пораженными гипоплазией, являются второй коренной зуб и клыки временных зубов, а также первый коренной зуб, центральный резец и боковые резцы постоянных зубов [21].

**Кариес при целиакии.** В нескольких исследованиях изучалась распространенность кариеса у пациентов с глютеновой болезнью [28]. Было выявлено, что различий в распространенности кариеса между людьми с целиакией и здоровыми людьми из контрольной группы нет [31–33]. Также исследователи отмечали, что значение индексов распространенности кариеса значительно ниже у пациентов с глютеновой энтеропатией, чем в контрольной группе [34–37]. Ни в одном исследовании не сообщалось о более высокой распространенности кариеса среди пациентов с глютеновой болезнью. Возможное объяснение этих результатов состоит в том, что необходимость в тщательном контроле диеты у пациентов с целиакией обуславливает ограниченное употребление углеводов [28].

Зубная эмаль детей с целиакией отличается более низким соотношением кальция и фосфора ( $p=0,0136$ ), но различия в соотношении карбонатов и фосфатов обычно не выявляют ( $p=0,5862$ ). В ходе анализа можно сделать вывод, что глютеновая энтеропатия может являться фактором защиты от кариеса (отношение шансов (ОШ) 0,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,61–0,91;  $p=0,0042$ ) и фактором риска развития рецидивирующего афтозного стоматита (ОШ 3,23; 95% ДИ 1,30–8,01;  $p=0,0164$ ) [34].

**Изменения СО полости рта.** Наиболее частыми изменениями СО полости рта являются рецидивирующий афтозный стоматит (РАС) и атрофический глоссит [21, 24, 28].

Точная причина развития афтозных язв при глютеновой болезни неизвестна. Вероятными причинами стоматита являются гематиновая недостаточность, низкий уровень сывороточного железа, фолиевой кислоты и витамина  $B_{12}$  из-за мальабсорбции у пациентов с нелеченой глютеновой болезнью [28].

Рецидивирующий афтозный стоматит — это одно из наиболее распространенных заболеваний ротовой полости, поражающее от 5% до 60% населения [28]. Термин РАС применяют для описания клинической картины у пациентов без системных заболеваний. Язвы, которые напоминают РАС, но обнаруживаются при системных расстройствах, следует обозначать как афтозные язвы [28]. РАС характеризуется болезненными рецидивирующими единичными или множественными язвами СО полости рта, которые имеют округлую или яйцевидную форму с эритематозными ореолами и желтым или серым дном. Язвы могут превышать 1 см в диаметре и сохраняться в течение нескольких недель. Наименее распространенный тип РАС — герпетический, он характеризуется совокупностью (до 100 и более) небольших язв диаметром от 1 до 3 мм, которые имеют тенденцию сливаться, обра-



**Рис. 1.** Рецидивирующий афтозный стоматит (длинная стрелка) и кариес (треугольная стрелка) при целиакии. Собственное наблюдение авторов (с разрешения пациента)

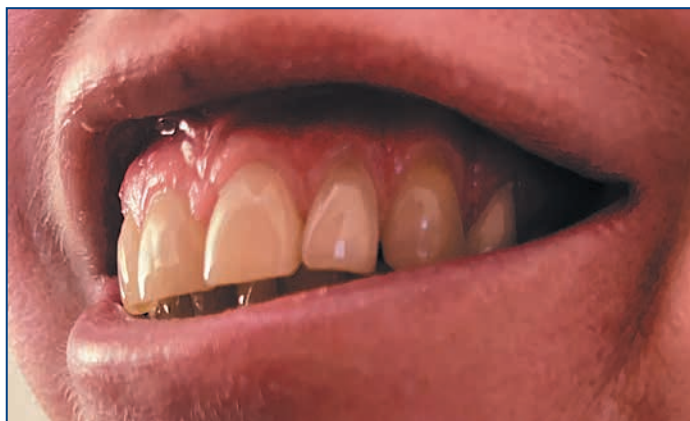
**Fig. 1.** Recurrent aphthous stomatitis (long arrow) and caries (triangular arrow) in celiac disease (authors' case, with the patient's permission)

зая большие нерегулярные язвы. Собственное клиническое наблюдение РАС и кариеса при целиакии представлено на рис. 1.

Связь между язвами во рту и целиакией изучается довольно давно [38]. Все проведенные исследования не смогли продемонстрировать статистически значимую разницу между глютеновой энтеропатией и проявлениями РАС в полости рта у пациентов с данным заболеванием и контрольными группами, хотя стоит отметить, что значения распространенности РАС у пациентов с глютеновой болезнью постоянно были выше, чем в контрольной группе [28, 36, 39–41]. Однако следует обратить внимание на то, что при целиакии РАС чаще всего сопровождается другими поражениями СО полости рта, такими как эритема, атрофический глоссит, и связанными с ними симптомами: болью и чувством жжения [24].

Атрофический глоссит и угловой хейлит могут возникнуть вторично по отношению к целиакии в результате дефицита питательных веществ или анемии [42].

При глоссите происходит атрофия нитевидных сосочков языка, вследствие которой он становится гладким и блестящим [42]. Атрофический глоссит может имитировать мигрирующий глоссит. Мигрирующий глоссит, также известный как географический язык, является заболеванием неизвестной этиологии, им страдают 12% населения [15]. При мигрирующем глоссите наблюдаются эритематозные незатвердевшие атрофические поражения языка, со слегка приподнятым отчетливым краем, цвет которого варьируется от серого до белого. При атрофическом глоссите эти области не имеют белой кератотической границы, и они увеличиваются в размерах, а не меняют положение. В более тяжелых случаях отмечается болезненность языка.



**Рис. 2.** Пародонтит у пациентки с DQ2-целиакией без других факторов риска поражения пародонта. Собственное наблюдение авторов (с разрешения пациента)

**Fig. 2.** Periodontitis in a patient with DQ2-celiac disease without other risk factors for periodontal damage (authors' case, with the patient's permission)

Угловой хейлит (болезненные трещины в углах рта) часто бывает связан с грибковыми инфекциями (*Candida albicans*), обезвоживанием и другими факторами [43]. Угловой стоматит и хейлоз (сухое шелушение губ и углов рта) также являются частыми проявлениями железодефицитной анемии [15].

Еще одним характерным проявлением целиакии в полости рта является задержка прорезывания зубов [21]. Было проведено исследование, в ходе которого изучался стоматологический возраст детей с целиакией и здоровых детей. Задержка прорезывания зубов была отмечена у 28,57% обследованных пациентов [28, 44]. Задержку прорезывания зубов при глютеносенситивной непереносимости связывают с задержкой развития организма в целом [24].

В другом исследовании была осмотрена полость рта детей, имеющих временный или смешанный прикус. У детей с целиакией было значительно больше дефектов эмали и наличие РАС, но не наблюдалось задержки прорезывания зубов [21, 45].

Совокупное неблагоприятное влияние целиакии на полость рта может проявляться пародонтитом, для которого характерно резистентное к лечению прогрессирующее течение [46, 47] (рис. 2).

**Лечение заболеваний полости рта при целиакии.** Специфических рекомендаций по лечению заболеваний полости рта при целиакии не разработано. Тем не менее представляется перспективным комплексное лечение, включающее применение малоглютеновой диеты, коррекцию типичных для целиакии нарушений обмена основных питательных веществ (белки, жиры, углеводы), витаминов и микроэлементов, системную цитопротективную терапию, а также стоматологическое лечение. Особенностью лечения поражений полости рта при целиакии является то, что местное лечение оказывается мало- или неэффективным без коррекции нарушений обмена веществ и цитопротективной терапии. Восстановление нормальных функций СО ротовой полости без коррекции защитных свойств СО всего желудочно-кишечного тракта также может оказаться малоэффективным в большинстве случаев. В этой связи при рецидивирующих формах поражения СО полости рта и зубов требуется дополнительное обследование для исключения целиакии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время широко признано, что при целиакии могут поражаться СО полости рта и зубы, что приводит к значительным функциональным и эстетическим нарушениям, а также ухудшает качество жизни пациента. Наиболее часто встречающимися заболеваниями полости рта при целиакии являются РАС, задержка прорезывания зубов, дефекты эмали зубов, в частности гипоплазия. Наиболее редкими считаются угловой хейлит и атрофический глоссит. Распространенность кариеса у пациентов с целиакией либо не отличается от таковой у здоровых людей, либо значение индексов распространенности кариеса значительно ниже у пациентов с глютеносенситивной энтеропатией, чем в контрольной группе.

## Литература / References

1. Sanchez-Solares J., Sanchez L., Pablo-Torres C. et al. Celiac Disease Causes Epithelial Disruption and Regulatory T Cell Recruitment in the Oral Mucosa. *Front Immunol.* 2021;12:623805. DOI: 10.3389/fimmu.2021.623805.
2. Sollid L.M. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(9):647–655. DOI: 10.1038/nri885.
3. Rivera E., Assiri A., Guandalini S. Celiac disease. *Oral Dis.* 2013;19(7):635–641. DOI: 10.1111/odi.12091.
4. Jajam M., Bozzolo P., Niklander S. Oral manifestations of gastrointestinal disorders. *J Clin Exp Dent.* 2017;9(10):e1242–e1248. DOI: 10.4317/jced.54008.
5. Ponder A., Long M.D. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol.* 2013;5:237–247. DOI: 10.2147/CLEP.S33961.
6. Collin P., Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(1):13–20. DOI: 10.2165/00128071-200304010-00002.
7. Schuppan D., Junker Y., Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology.* 2009;137(6):1912–1933. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.008.
8. Malamut G., Cellier C. Maladie coeliaque [Celiac disease]. *Rev Med Interne.* 2010;31(6):428–433 (in French). DOI: 10.1016/j.revmed.2009.04.009.
9. Erriu M., Sanna S., Nucaro A. et al. HLA-DQB1 Haplotypes and their Relation to Oral Signs Linked to Celiac Disease Diagnosis. *Open Dent J.* 2011;5:174–178. DOI: 10.2174/1874210601105010174.
10. Deng G., Song X., Fujimoto S. et al. Foxp3 Post-translational Modifications and Treg Suppressive Activity. *Front Immunol.* 2019;10:2486. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02486.
11. Nan Roy F., Berx G. The cell-cell adhesion molecule E-cadherin. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(23):3756–3788. DOI: 10.1007/s00018-008-8281-1.
12. Subramaniam G., Girish M. Iron deficiency anemia in children. *Indian J Pediatr.* 2015;82(6):558–564. DOI: 10.1007/s12098-014-1643-9.
13. McFarlane D.B., Pinkerton P.H., Dagg J.H., Goldberg A. Incidence of iron deficiency, with and without anaemia, in women in general practice. *Br J Haematol.* 1967;13(5):790–796. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1967.tb08846.x.
14. Wu Y.C., Wang Y.P., Chang J.Y. et al. Oral manifestations and blood profile in patients with iron deficiency anemia. *J Formos Med Assoc.* 2014;113(2):83–87. DOI: 10.1016/j.jfma.2013.11.010.
15. Long R.G., Hlousek L., Doyle J.L. Oral manifestations of systemic diseases. *Mt Sinai J Med.* 1998;65(5–6):309–315. PMID: 9844357.
16. Faccini J.M. Oral manifestations of vitamin B12 deficiency. *Br J Oral Surg.* 1968;6(2):137–140. DOI: 10.1016/s0007-117x(68)80014-9.
17. Field E.A., Speechley J.A., Rugman F.R. et al. Oral signs and symptoms in patients with undiagnosed vitamin B12 deficiency. *J Oral Pathol Med.* 1995;24(10):468–470. DOI: 10.1111/j.1600-0714.1995.tb01136.x.
18. Radochová V., Slezák R., Radocha J. Oral Manifestations of Nutritional Deficiencies: Single Centre Analysis. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2020;63(3):95–100. DOI: 10.14712/18059694.2020.25.
19. Azzi L., Croveri F., Vinci R. et al. Oral manifestations of selective IgA-deficiency: review and case-report. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017;31(2 Suppl 1):113–117. PMID: 28691461.

20. Rashid M., Zarkadas M., Anca A., Limeback H. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *J Can Dent Assoc.* 2011;77:b39. PMID: 21507289.
21. Villemur Moreau L., Dicky O., Mas E. et al. Oral manifestations of celiac disease in French children. *Arch Pediatr.* 2021;28(2):105–110. DOI: 10.1016/j.arcped.2020.11.002.
22. Maloney W.J., Raymond G., Hershkowitz D., Rochlen G. Oral and dental manifestations of celiac disease. *N Y State Dent J.* 2014;80(4):45–48. PMID: 25219065.
23. Ahmed A., Singh A., Kajal S. et al. Dental enamel defects and oral cavity manifestations in Asian patients with celiac disease. *Indian J Gastroenterol.* 2021;40(4):402–409. DOI: 10.1007/s12664-021-01175-7.
24. Krzywicka B., Herman K., Kowalczyk-Zajac M., Pytrus T. Celiac disease and its impact on the oral health status — review of the literature. *Adv Clin Exp Med.* 2014;23(5):675–681. DOI: 10.17219/acem/37212.
25. Durán-Padilla M.A., Paredes-Farreras G.F., Torres-González C. La hipoplasia del esmalte en la esclerosis tuberosa [Enamel hypoplasia in tuberous sclerosis]. *Rev Invest Clin.* 2001;53(2):126–128 (in Spanish). PMID: 1142110.
26. Aine L., Mäki M., Collin P., Keyriläinen O. Dental enamel defects in celiac disease. *J Oral Pathol Med.* 1990;19(6):241–245. DOI: 10.1111/j.1600-0714.1990.tb00834.x.
27. Pastore L., Campisi G., Compilato D., Lo Muzio L. Orally based diagnosis of celiac disease: current perspectives. *J Dent Res.* 2008;87(12):1100–1107. DOI: 10.1177/154405910808701206.
28. Pastore L., Carroccio A., Compilato D. et al. Oral manifestations of celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(3):224–232. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318074dd98.
29. Mäki M., Aine L., Lipsanen V., Koskimies S. Dental enamel defects in first-degree relatives of coeliac disease patients. *Lancet.* 1991;337(8744):763–764. DOI: 10.1016/0140-6736(91)91375-5.
30. Fraser D., Nikiforuk G. The etiology of enamel hypoplasia in children—a unifying concept. *J Int Assoc Dent Child.* 1982;13(1):1–11. PMID: 6958762.
31. Bertoldi C., Balli F., Tanza D. et al. Sperimentazione ed analisi clinica dei rapporti intercorrenti tra il danno dentale e la malattia celiaca [Experimentation and clinical analysis of the interrelationships between dental damage and celiac disease]. *Minerva Stomatol.* 1995;44(3):95–105 (in Italian). PMID: 7623758.
32. Petrecca S., Giammaria G., Giammaria A.F. Modificazioni del cavo orale nel bambino affetto da malattia celiaca [Oral cavity changes in the child with celiac disease]. *Minerva Stomatol.* 1994;43(4):137–140 (in Italian). PMID: 8065283.
33. Prati C., Santopadre A., Baroni C. Ritardata eruzione, ipoplasia dello smalto e carie in corso di malattia celiaca dell'infanzia [Delayed eruption, enamel hypoplasia and caries in childhood celiac disease]. *Minerva Stomatol.* 1987;36(10):749–752 (in Italian). PMID: 3480411.
34. De Carvalho F.K., de Queiroz A.M., Bezerra da Silva R.A. et al. Oral aspects in celiac disease children: clinical and dental enamel chemical evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119(6):636–643. DOI: 10.1016/j.oooo.2015.02.483.
35. Mantegazza C., Paglia M., Angiero F., Crippa R. Oral manifestations of gastrointestinal diseases in children. Part 4: Coeliac disease. *Eur J Paediatr Dent.* 2016;17(4):332–334. PMID: 28045325.
36. Andersson-Wenckert I., Blomquist H.K., Fredrikzon B. Oral health in coeliac disease and cow's milk protein intolerance. *Swed Dent J.* 1984;8(1):9–14. PMID: 6585998.
37. Priovolou C.H., Vanderas A.P., Papagiannoulis L. A comparative study on the prevalence of enamel defects and dental caries in children and adolescents with and without coeliac disease. *Eur J Paediatr Dent.* 2004;5(2):102–106. PMID: 15198629.
38. Ferguson R., Basu M.K., Asquith P., Cooke W.T. Jejunal mucosal abnormalities in patients with recurrent aphthous ulceration. *Br Med J.* 1976;1(6000):11–13. DOI: 10.1136/bmj.1.6000.11.
39. Bucci P., Carile F., Sangianantoni A. et al. Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease. *Acta Paediatr.* 2006;95(2):203–207. DOI: 10.1080/08035250500355022.
40. Lähteenoja H., Toivanen A., Viander M. et al. Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *Eur J Oral Sci.* 1998;106(5):899–906. DOI: 10.1046/j.0909-8836.1998.eos106501.x.
41. Sedghizadeh P.P., Shuler C.F., Allen C.M. et al. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94(4):474–478. DOI: 10.1067/moe.2002.127581.
42. Paul S.P., Kirkham E.N., John R. et al. Coeliac disease in children — an update for general dental practitioners. *Br Dent J.* 2016;220(9):481–485. DOI: 10.1038/sj.bdj.2016.336.
43. Zegarelli D.J. Fungal infections of the oral cavity. *Otolaryngol Clin North Am.* 1993;26(6):1069–1089. PMID: 8290282.
44. Campisi G., Di Liberto C., Iacono G. et al. Oral pathology in untreated coeliac [corrected] disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(11–12):1529–1536. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03535.x.
45. Mina S.S., Azcurra A.I., Dorronsoro S., Brunotto M.N. Alterations of the oral ecosystem in children with celiac disease. *Acta Odontol Latinoam.* 2008;21(2):121–126. PMID: 19177847.
46. Farmakis E., Puntis J.W., Toumba K.J. Enamel defects in children with coeliac disease. *Eur J Paediatr Dent.* 2005;6(3):129–132. PMID: 16216092.
47. Ferraz E.G., Campos Ede J., Sarmiento V.A., Silva L.R. The oral manifestations of celiac disease: information for the pediatric dentist. *Pediatr Dent.* 2012;34(7):485–488. PMID: 23265166.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Мазуров Вадим Иванович** — д.м.н., академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор, главный научный консультант, директор НИИ ревматологии и заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; руководитель центра аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; ORCID iD 0000-0002-0797-2051.

**Гайдукова Инна Зурабиевна** — д.м.н., заместитель директора НИИ ревматологии, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; ORCID iD 0000-0003-3500-7256.

**Инамова Оксана Владимировна** — к.м.н., заместитель директора по работе с клиническими базами НИИ ревматологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; главный врач СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; ORCID iD 0000-0001-9126-3639.

**Таманькова Екатерина Сергеевна** — студентка 4-го курса стоматологического факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-1581-0175.

**Догова Варвара Ивановна** — студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-2656-8468.

**Пилипенко Анастасия Игоревна** — врач-ревматолог СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 19»; 192238, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Пражская, д. 11; ORCID iD 0000-0003-1369-4593.

**Контактная информация:** Гайдукова Инна Зурабиевна, e-mail: ubp1976@list.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов** отсутствует.

**Статья поступила** 11.07.2022.

**Поступила после рецензирования** 03.08.2022.

**Принята в печать** 26.08.2022.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Vadim I. Mazurov** — Dr. Sc. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor, Chief Scientific Consultant, Director of the Research Institute of Rheumatology, Head of the Department of Therapy, Rheumatology, Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; Head of the Center of Autoimmune Diseases, Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0797-2051.

**Inna Z. Gaydukova** — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director of the Research Institute of Rheumatology, Professor of the Department of Internal Medicine, Rheumatology, Examination of Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3500-7256.

**Oksana V. Inamova** — C. Sc. (Med.), Deputy Director for Work with Clinical Bases of the Research Institute of Rheumatology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; Associate Professor of the Department of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary Disability and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; Chief Medical Officer of the Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9126-3639.

**Ekaterina S. Tamankova** — 4<sup>th</sup>-year student of the Faculty of Dentistry, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1581-0175.

**Varvara I. Dogova** — 5<sup>th</sup>-year student of the Faculty of General Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2656-8468.

**Anastasia I. Pilipenko** — rheumatologist of the City Outpatient Clinic No. 19; 11, Prazhskaya str., St. Petersburg, 192238, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1369-4593.

**Contact information:** Inna Z. Gaydukova, e-mail: ubp1976@list.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received** 11.07.2022.

**Revised** 03.08.2022.

**Accepted** 26.08.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-458-463

## Роль мукозального барьера в формировании синдрома раздраженного кишечника как потенциальной мишени для терапии заболевания

Д.Г. Беляков, О.В. Гаус, Д.А. Гавриленко

ФГБОУ ВО ОмГМУ, Омск, Россия

### РЕЗЮМЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — это одно из наиболее часто встречаемых в популяции функциональных расстройств пищеварительного тракта, значительно снижающих качество жизни пациентов и негативно влияющих на общественное здравоохранение в целом. В течение длительного периода времени данная патология изучалась исключительно с точки зрения нарушения моторики пищеварительного тракта и висцеральной гиперчувствительности. Вместе с тем в настоящее время появляется все больше доказательств того, что значимую роль в патогенезе заболевания может играть нарушение функции эпителиального кишечного барьера. Установлено, что проникновение антигенов из просвета кишечника во внутреннюю среду организма может способствовать чрезмерной антигенной стимуляции и формированию воспаления низкой степени активности в слизистой оболочке кишечника, характерного для СРК. Изучению феномена «повышенной кишечной проницаемости» и поиску таргетных молекул для патогенетической терапии СРК посвящено огромное количество проведенных в последние годы исследований, краткий обзор которых представлен в данной статье. Перспективным представляется коррекция дисбиотических нарушений посредством применения про-, пре- и синбиотиков, фекальной трансплантации и повышение резистентности слизистой оболочки кишечника путем назначения цитопротекторов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** мукозальный барьер, синдром раздраженного кишечника, повышенная кишечная проницаемость, синдром дырявого кишечника, пробиотики, пребиотики.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Беляков Д.Г., Гаус О.В., Гавриленко Д.А. Роль мукозального барьера в формировании синдрома раздраженного кишечника как потенциальной мишени для терапии заболевания. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(8):458–463. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-458-463.

## Mucosal barrier role in the formation of irritable bowel syndrome as a potential target for disease therapy

D.G. Belyakov, O.V. Gaus, D.A. Gavrilenko

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

### ABSTRACT

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common functional gastrointestinal disorders, significantly reducing the life quality of patients and negatively affecting public health in general. For a long period of time, this pathology has been studied exclusively from the view of gastrointestinal motility disorder and visceral hypersensitivity. At the same time, there is more and more evidence that a significant role in the disease pathogenesis can be played by the intestinal epithelial barrier dysfunction. It has been established that the penetration of antigens from the intestinal lumen into the internal environment can contribute to excessive antigenic stimulation and the low degree inflammation in the intestinal mucosa, characteristic of IBS. In recent years, a huge number of studies have been devoted to the research concerning the phenomenon of "increased intestinal permeability" and the search for targeted molecules for pathogenetic therapy of IBS, a brief overview of which is presented in this article. Correction of dysbiotic disorders through the use of pro-, pre- and synbiotics, fecal transplantation and enhanced resistance of the intestinal mucosa by prescribing cytoprotectors seems promising.

**KEYWORDS:** mucosal barrier, irritable bowel syndrome, increased intestinal permeability, leaky gut syndrome, probiotics, prebiotics.

**FOR CITATION:** Belyakov D.G., Gaus O.V., Gavrilenko D.A. Mucosal barrier role in the formation of irritable bowel syndrome as a potential target for disease therapy. *Russian Medical Inquiry.* 2022;6(8):458–463 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-458-463.

### ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из самых часто встречаемых функциональных расстройств пищеварительного тракта в популяции, на его долю приходится 50% всех обращений за медицинской помощью к врачам первичного звена [1]. Для СРК характерно наличие рецидивирующей абдоминальной боли, связанной

с изменением привычной деятельности кишечника. Хорошо известно, что заболевание оказывает значительное негативное влияние на трудоспособность и качество жизни пациентов, а ежегодные прямые и косвенные затраты на их ведение превосходят таковые при органической патологии [1–3]. Вместе с тем очевидно, что эффективность существующих подходов к курации больных с СРК, основанных

на купировании доминирующего в клинической картине симптома, позволяет достичь стойкого контроля над заболеванием лишь в 10–15% случаев [1], а переход к индивидуализированной патогенетической терапии будет возможен лишь при уточнении ключевых механизмов развития заболевания. Именно на поиск уникального патогенетического механизма сосредоточено большинство исследований по СРК в последние годы [4–6].

До недавнего времени в качестве основных механизмов формирования симптомов при СРК рассматривались нарушения моторики пищеварительного тракта и висцеральная гиперчувствительность [7, 8], которые, как оказалось, являются универсальными и не определяют тип кишечной дисфункции и тяжесть течения заболевания. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что значимую роль в патогенезе заболевания может играть нарушение функции эпителиального кишечного барьера. В англоязычных работах для обозначения данного феномена нередко используется словосочетание "leaky gut syndrome", которое дословно можно перевести как «синдром дырявого кишечника» [9]. Эквивалентом "leaky gut" в отечественной научной литературе является термин «повышенная кишечная проницаемость».

## МУКОЗАЛЬНЫЙ БАРЬЕР КАК ОСНОВА ПОДДЕРЖАНИЯ ГОМЕОСТАЗА

Мукозальный кишечный барьер является сложной динамической системой, сформировавшейся у млекопитающих в процессе эволюции для осуществления процессов переваривания пищи и всасывания питательных веществ. Однако слизистая оболочка кишечника также сталкивается с огромным количеством патогенных факторов, включая пищевые антигены, токсины, продукты жизнедеятельности бактерий [10]. Таким образом, для поддержания гомеостаза требуется уникальная барьерная функция кишечника, которая обеспечивает избирательное поступление в организм воды, микро- и макронутриентов, при этом препятствует проникновению во внутреннюю среду агрессивных компонентов внутрипросветного кишечного содержимого. Такое функционирование мукозального кишечного барьера обеспечивается его многокомпонентной структурой, в которой можно выделить несколько уровней: презептимальный, эпителиальный и субэпителиальный [9].

*Презептимальный уровень* образован двумя слоями слизи, внутренним и внешним, покрывающими всю эпителиальную выстилку кишечника и создающими механическое препятствие для отделения люминальных микроорганизмов от поверхности эпителия [11]. Слизь продуцируется бокаловидными клетками и имеет вид геля за счет высокого содержания в ней высокогликозилированного муцина 2 (MUC2). Кроме того, в слизи в большом количестве находятся секреторный иммуноглобулин А (IgA), различные антимикробные ферменты и белки, включая лактоферрин [12].

Под слоями слизи расположен собственно *кишечный эпителий*, общая площадь поверхности которого достигает 400 м<sup>2</sup> [13]. Кишечный эпителий представляет собой единый слой клеток, среди которых выделяют по крайней мере 7 различных типов: энтероциты, бокаловидные клетки, клетки Панета, микроскладчатые клетки (М-клетки), энте-

роэндокринные клетки, чашеобразные клетки и пучковые клетки, хотя функции последних двух популяций изучены недостаточно [14]. Энтероциты составляют абсолютное большинство — на их долю приходится не менее 90% клеток крипт или ворсинок, по своей биологической сути они являются абсорбирующими клетками и чрезвычайно важны для усвоения питательных веществ. Следует отметить, что данный тип клеток экспрессирует не только муцин MUC2, но и муцины, связанные с мембраной (MUC1, MUC3, MUC4, MUC12, MUC13, MUC17), образующие совместно с гликолипидами гликокаликс на апикальной клеточной поверхности, который непосредственно участвует в процессе пристеночного пищеварения и избирательном транспорте веществ [15]. Однако сегодня появляются данные, что функция энтероцитов не ограничивается абсорбцией питательных веществ. Например, они могут контролировать численность грамположительных бактерий посредством экспрессии RegIIIγ, а также синтеза антимикробных белков [16].

Все типы эпителиальных клеток происходят из стволовых эпителиальных клеток кишечника, расположенных в криптах, при этом скорость их обновления очень высока — в кишечнике млекопитающих они заменяются каждые 3–5 дней, за исключением клеток Панета, продолжительность жизни которых составляет около 2 мес. Известно, что клетки Панета при контакте с антигенами бактерий продуцируют большое количество лизоцима, дефензинов и некоторых других антибактериальных пептидов [15, 17].

Несмотря на то, что энтероэндокринные клетки составляют лишь около 1% от общей популяции эпителиоцитов, они также выполняют важные биологические функции — распознавание бактериальных клеток через экспрессию toll-подобных рецепторов (TLR) и синтез нейромедиаторов [18].

Выстилка эпителиальных клеток не является сплошной, промежутки между клетками необходимы для обеспечения парацеллюлярного транспорта молекул и ионов. Соединяют соседние клетки кишечного эпителия белковые комплексы, которые получили название плотных контактов (tight junction, TJ) [14, 19]. TJ имеют в своем составе более чем 150 белков, включая окклюдины, клаудины, молекулы адгезии плотных контактов, трицеллулин и ангулины. При различных патологических состояниях синтез белков TJ может нарушаться, в результате чего увеличивается параклеточная проницаемость, что приводит к проникновению потенциально вредных молекул во внутреннюю среду организма. Механизмы регуляции синтеза белков плотных контактов до конца не изучены, но важен факт открытия белка зонулина, который является эндогенным аналогом токсина холерного вибриона и единственным известным на данный момент физиологическим модулятором, который может обратимо открывать TJ [14, 20, 21].

Важнейшим элементом кишечного барьера, который тесно взаимодействует с эпителиальными клетками, являются микробиота и продукты ее метаболизма [11]. Установлено, что комменсальные кишечные бактерии участвуют в поддержании резистентности слизистой оболочки к колонизации патогенов, конкурируя за питательные вещества и место прикрепления, а также высвобождая антимикробные пептиды. Кроме того, ферментируя растительные волокна, поступающие с пищей, микробиота кишечника продуцирует короткоцепочечные жирные



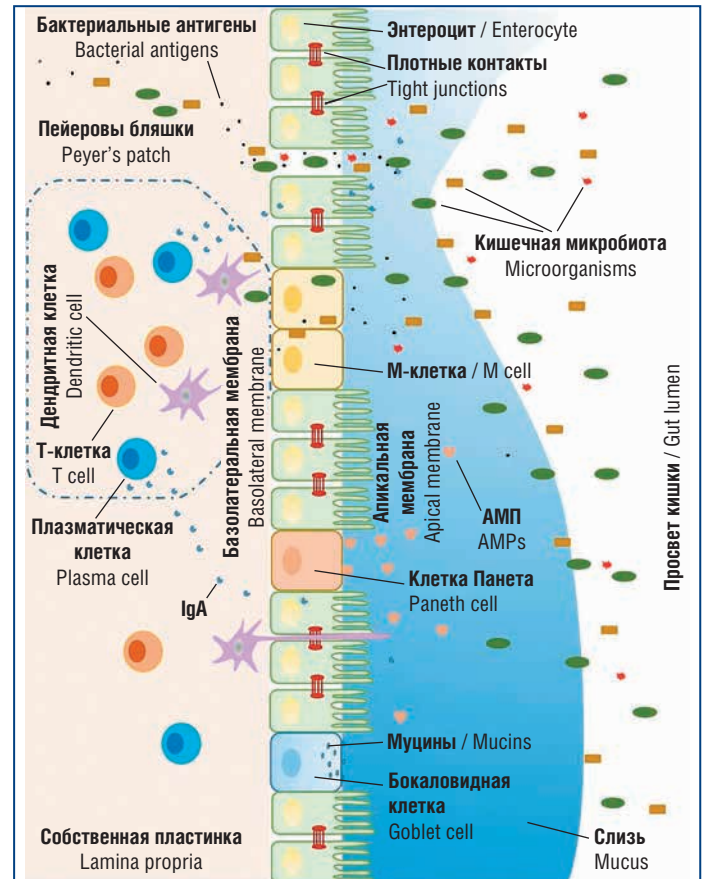
кислоты, являющиеся важнейшим источником энергии для эпителиальных клеток [22, 23].

И наконец, *субэпителиальный уровень* мукозального барьера представлен иммунокомпетентными клетками подслизистого слоя и собственно подслизистым сплетением энтеральной нервной системы [13]. Иммунокомпетентные клетки подслизистого слоя, включая В-, Т-лимфоциты, дендритные клетки и нейтрофилы, сосредоточены в организованных лимфоидных фолликулах, в том числе бляшках Пейера, или изолированных лимфоидных фолликулах и реализуют иммунный ответ, представляя антигены, секретируя цитокины и вырабатывая антигенсвязывающие антитела. Доставку антигенов к пейеровым бляшкам обеспечивают также М-клетки кишечного эпителия, а бокаловидные клетки участвуют в представлении просветных антигенов к CD103+ дендритным клеткам в собственной пластинке кишечника [24, 25].

Еще одним иммунологическим компонентом мукозального барьера является секреторный IgA, самое большое его количество в организме человека находится именно на поверхности слизистой оболочки кишечника. Предположительно IgA обеспечивает защиту от патогенов, взаимодействуя с комменсальными бактериями. Уникальной особенностью IgA является то, что он структурно устойчив в богатой протеазами среде, что позволяет ему оставаться функционально активным в кишечнике, в отличие от других изотипов антител [16, 26]. Схематичное изображение строения эпителиального кишечного барьера представлено на рисунке.

В настоящее время нарушение функции мукозального барьера и повышение кишечной проницаемости считается одним из основных патогенетических механизмов развития СРК [27]. Известно, что проникновение антигенов из просвета кишечника во внутреннюю среду организма может способствовать чрезмерной антигенной стимуляции и формированию воспаления низкой степени активности в слизистой оболочке кишечника, характерного для СРК. Первоначально повышенная проницаемость эпителия была описана в когорте пациентов с постинфекционным вариантом СРК, несколько позже — при СРК с преобладанием диареи, в меньшей степени — при СРК с преобладанием запора и смешанном варианте заболевания. Данный факт был подтвержден с помощью электронной микроскопии, которая выявила увеличение расстояния между эпителиальными клетками в биоптатах толстой кишки пациентов с СРК [28, 29]. Кроме того, повышенная кишечная проницаемость при СРК была подтверждена и в экспериментальных исследованиях с камерой Уссинга, а также в целом ряде клинических исследований при использовании «двойного» или «тройного» сахарного теста и таких биомаркеров, как зонулин; белок, связывающий жирные кислоты; диаминооксидаза [30, 31].

Установлено, что степень повышения кишечной проницаемости ассоциирована с выраженностью диареи и абдоминальной боли. Хотя триггеры, запускающие дисфункцию мукозального барьера при СРК, до сих пор неясны, было выдвинуто предположение, что в этом могут быть задействованы многочисленные факторы, включая генетические и эпигенетические факторы, кишечный дисбиоз и пищевую аллергию [20]. С применением конфокальной лазерной эндомикроскопии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у пациентов с СРК



**Рисунок.** Схематичное изображение строения эпителиального кишечного барьера [23].

АМП — антимикробные пептиды

**Figure.** The scheme of the intestinal epithelial barrier structure [23].

AMPs — antimicrobial peptides

и наличием пищевой непереносимости в анамнезе продемонстрировано формирование разрывов эпителия и увеличение межворсинчатых промежутков после провокации пищевыми антигенами [28].

Показано также, что в ответ на растяжение стенки кишки внутрипросветным содержимым высвобождаются провоспалительные медиаторы, включая триптазу. Последняя, как известно, способствует дегрануляции тучных клеток, что признано ключевым механизмом формирования висцеральной гиперчувствительности и абдоминальной боли при СРК. Продукты дегрануляции тучных клеток, включая эйкозаноиды, гистамин и протеазы, стимулируют афферентные нервные окончания энтеральной нервной системы и влияют на перистальтику кишечника, а после их взаимодействия с рецепторами PAR-2 на эпителиальных клетках увеличивается экспрессия фактора некроза опухоли  $\alpha$ , тогда как синтез белков TJ резко снижается [22, 32].

Вызванное стрессом нарушение взаимодействия по оси «мозг — кишечник» также может привести к повышению проницаемости эпителиального кишечного барьера. В настоящее время существует множество взглядов на механизм изменения функции кишечного барьера при стрессе, включая взаимодействие между иммунными клетками, кишечными нейронами и эпителиальными клетками, опосредованное высвобождением кортикотропин-рилизинг-гормона, активацией блуждающего нерва и тучными клетками [33, 34].

## МУКОЗАЛЬНЫЙ БАРЬЕР КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

Появление данных о роли мукозального барьера в развитии СРК побудило исследователей искать новые средства для патогенетической терапии заболевания. Перспективным с этой точки зрения представляются коррекция дисбиотических нарушений с помощью применения про-, пре- и синбиотиков, фекальной трансплантации и повышение резистентности слизистой оболочки кишечника путем назначения цитопротекторов [35].

Эффективность пробиотиков и фекальной трансплантации при СРК подтверждена рандомизированными клиническими исследованиями, свидетельствующими о положительном влиянии данных вмешательств в отношении снижения выраженности основных клинических проявлений заболевания — абдоминальной боли и нарушений привычной деятельности кишечника [36–38]. При этом показано, что при лечении пациентов с СРК предпочтение следует отдавать комбинированным (мультиштаммовым) пробиотикам, а клинический эффект оценивать не ранее 14 нед. от начала терапии [37]. Согласно практическим рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации под пробиотиками принято понимать живые микроорганизмы, чаще всего относящиеся к представителям облигатной микробиоты человека. Основными требованиями, предъявляемыми к пробиотикам, являются их способность сохранять активность и жизнеспособность при прохождении через кислотный барьер желудка, а также оказывать положительное воздействие на здоровье человека [39]. Механизмы действия пробиотиков до конца не изучены. Вместе с тем установлено, что пробиотики, подобно представителям комменсальной микробиоты, участвуют в поддержании целостности эпителиального кишечного барьера как *in vitro*, так и *in vivo*. Так, показано, что пробиотические штаммы, входящие в состав смеси VSL#3 (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei* и *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus*), уменьшают кишечную проницаемость посредством модуляции экспрессии TJ [40]. *Escherichia coli* Nissle 1917 — еще один бактериальный штамм, который также может регулировать синтез белков плотных контактов и, следовательно, проницаемость кишечника [38].

В исследовании M. Lamprecht et al. [37] продемонстрировано статистически значимое снижение концентрации зонулина в кале как маркера повышенной кишечной проницаемости в группе пациентов с СРК, принимавших синбиотик, содержащий *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactococcus lactus*, по сравнению с контрольной группой.

Неизвестно, все ли штаммы пробиотиков в равной степени влияют на проницаемость кишечника, поскольку на сегодняшний день количество клинических исследований по данной теме очень ограничено. Очевидно, что выбор конкретных видов пробиотических бактерий может сыграть решающую роль в регуляции целостности мукозального барьера.

На данный момент обсуждаются возможность коррекции повышенной кишечной проницаемости при помощи ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$ , индукто-

ров синтеза клаудина-2 и киназы легких цепей миозина. Исследуются возможности использования транспланта стволых клеток эпителия для восстановления нормальной проницаемости кишечного эпителия. Ведется разработка препарата, аналогичного фактору роста эпителия, который должен стимулировать регенерацию эпителиальных клеток [35, 41].

В реальной клинической практике в арсенале врачей лекарственным средством, которое с доказанной эффективностью может воздействовать на эпителиальную кишечную проницаемость и синтез TJ, является ребамипид. Препарат способен увеличивать синтез гликопротеинов на уровне слизистого компонента эпителиального барьера, на суб-эпителиальном уровне данный препарат восстанавливает и улучшает кровоснабжение собственно эпителия [42]. Ребамипид усиливает продукцию собственных простагландинов в слизистой оболочке пищеварительного тракта, а также регулирует экспрессию белков TJ, в частности окклюдина и клаудина [41, 43].

За время использования ребамипида опубликовано большое количество работ, подтверждающих его эффективность в лечении многих органических заболеваний пищеварительного тракта, таких как хронический гастрит, язвенная болезнь, в профилактике и лечении индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами гастро- и энтеропатий, в существенном повышении эффективности эрадикации *Helicobacter pylori*, а также при воспалительных заболеваниях кишечника [44–46]. Кроме того, с открытием роли повышенной эпителиальной проницаемости и повреждения белков TJ как при органической, так и при функциональной патологии ЖКТ стали появляться исследования, подтверждающие высокую эффективность ребамипида при функциональных заболеваниях пищеварительного тракта, а также при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [35, 47, 48].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение хотелось бы отметить, что, несмотря на уже хорошо известную структуру мукозального барьера кишечника, механизмы, посредством которых регулируется его функционирование, по-прежнему являются актуальным предметом научных исследований. Предполагается, что нарушение барьерной функции кишечника лежит в основе развития многих хронических заболеваний как органической, так и функциональной природы, однако остается много нерешенных вопросов, поскольку в реальной клинической практике отсутствуют диагностические тесты, позволяющие оценить кишечную проницаемость, а также высокоэффективные методы ее коррекции. Безусловно, терапия, направленная на повышение резистентности мукозального барьера и уменьшение повышенной кишечной проницаемости при СРК, будет способствовать не только улучшению самочувствия и качества жизни самих пациентов, но и снижать затраты здравоохранения на их лечение.

## Литература / References

1. Flacco M.E., Manzoli L., De Giorgio R. et al. Costs of irritable bowel syndrome in European countries with universal healthcare coverage: a metaanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(7):2986–3000. DOI: 10.26355/eurrev\_201904\_17580.

2. Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C. et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. *Gastroenterology*. 2019;1(156):254–272e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.063.
3. Zhang F., Xiang W., Li C.Y., Li S.C. Economic burden of irritable bowel syndrome in China. *World J Gastroenterol*. 2016;47(22):10450–10460. DOI: 10.3748/wjg.v22.i47.10450.
4. Lu L., Yan L., Yuan J. et al. Shuganyin decoction improves the intestinal barrier function in a rat model of irritable bowel syndrome induced by water-avoidance stress. *Chin Med*. 2018;1(13):6. DOI: 10.1186/s13020-017-0161-x.
5. Gasbarrini A., Lauritano E.C., Garcovich M. et al. New insights into the pathophysiology of IBS: intestinal microflora, gas production and gut motility. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008;12(Suppl 1):111–117. PMID: 18924450.
6. Lazaridis N., Germanidis G. Current insights into the innate immune system dysfunction in irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(2):171–187. DOI: 10.20524/aog.2018.0229.
7. Sikander A., Rana S.V., Prasad K.K. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Clin Chim Acta*. 2009;403(1–2):47–55. DOI: 10.1016/j.cca.2009.01.028.
8. Keszthelyi D., Troost F.J., Masclee A.A. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Methods to assess visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303(2):G141–G154. DOI: 10.1152/ajpgi.00060.2012.
9. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 2019;68(8):1516–1526. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318427.
10. Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2017;8:598. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00598.
11. Ковалева А.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. Кишечный барьер, кишечная проницаемость, неспецифическое воспаление и их роль в формировании функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):52–59. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-52-59. [Kovaleva A.L., Poluektova E.A., Shifrin O.S. Intestinal Barrier, Permeability and Nonspecific Inflammation in Functional Gastrointestinal Disorders. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):52–59 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-52-59.
12. Pelaseyed T., Bergstrom J.H., Gustafsson J.K. et al. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defenseline of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunol Rev*. 2014;260(1):8–20. DOI: 10.1111/immr.12182.
13. Salim S.Y., Söderholm J.D. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):362–381. DOI: 10.1002/ibd.21403.
14. Gerbe F., Legraverend C., Jay P. The intestinal epithelium tuft cells: specification and function. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69(17):2907–2917. DOI: 10.1007/s00018-012-0984-7.
15. Odenwald M.A., Turner J.R. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(1):9–21. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.169.
16. Irudayanathan F.J., Nangia S. Paracellular Gatekeeping: What Does It Take for an Ion to Pass Through a Tight Junction Pore? *Langmuir*. 2020;36(24):6757–6764. DOI: 10.1021/acs.langmuir.0c00877.
17. Schroeder B. Fight them or feed them: how the intestinal mucus layer manages the gut microbiota. *Gastroenterol Rep*. 2019;7(1):3–12. DOI: 10.1093/gastro/goy052.
18. Bogunovic M., Davé S.H., Tilstra J.S. et al. Enteroendocrine cells express functional Toll-like receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292(6):1770–1783. DOI: 10.1152/ajpgi.00249.2006.
19. Cheng P., Yao J., Wang C. et al. Molecular and cellular mechanisms of tight junction dysfunction in the irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep*. 2015;12(3):3257–3264. DOI: 10.3892/mmr.2015.3808.
20. Lee J.Y., Kim N., Park J.H. et al. Expression of Neurotrophic Factors, Tight Junction Proteins, and Cytokines According to the Irritable Bowel Syndrome Subtype and Sex. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020;26(1):106–116. DOI: 10.5056/jnm19099.
21. Wu R.L., Vazquez-Roque M.I., Carlson P. et al. Gluten-induced symptoms in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome are associated with increased myosin light chain kinase activity and claudin-15 expression. *Lab Invest*. 2017;97(1):14–23. DOI: 10.1038/labinvest.2016.118.
22. Cryan J.F., O’Riordan K.J., Cowan C.S.M. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877–2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.
23. Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2017;8:598. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00598.
24. Quigley E.M. Leaky gut — concept or clinical entity? *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32(2):74–79. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000243.
25. Zeisel M.B., Dhawan P., Baumert T.F. Tight junction proteins in gastrointestinal and liver disease. *Gut*. 2019;68(3):547–561. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316906.
26. Linsalata M., Riezzo G., Clemente C. et al. Noninvasive Biomarkers of Gut Barrier Function in Patients Suffering from Diarrhea Predominant-IBS: An Update. *Dis Markers*. 2020;2020:2886268. DOI: 10.1155/2020/2886268.
27. Miglietta S., Borghini R., Relucanti M. et al. New Insights into Intestinal Permeability in Irritable Bowel Syndrome-Like Disorders: Histological and Ultrastructural Findings of Duodenal Biopsies. *Cells*. 2021;10(10):2593. DOI: 10.3390/cells10102593.
28. Enck P., Aziz Q., Barbara G. et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16014. DOI: 10.1038/nrdp.2016.14.
29. Martínez C., Lobo B., Pigrau M. et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut*. 2013;62(8):1160–1168. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302093.
30. Sinagra E., Morreale G.C., Mohammadian G. et al. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6593–6627. DOI: 10.3748/wjg.v23.i36.6593.
31. Wadhwa A., Camilleri M., Grover M. New and investigational agents for irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17(12):46. DOI: 10.1007/s11894-015-0473-x.
32. Halland M., Saito Y.A. Irritable bowel syndrome: new and emerging treatments. *BMJ*. 2015;350(1):1622. DOI: 10.1136/bmj.h1622.
33. Piche T. Tight junctions and IBS—the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(3):296–302. DOI: 10.1111/nmo.12315.
34. Vanuytsel T., van Wanrooy S., Vanheel H. et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut*. 2014;63(8):1293–1299. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305690.
35. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758. [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national consensus. Cardiovascular therapy and prevention. 2021;20(1):2758 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758.
36. Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E. et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1547–1561. DOI: 10.1038/ajg.2014.202.
37. Lamprecht M., Bogner S., Schippering G. et al. Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr*. 2012;9(1):45. DOI: 10.1186/1550-2783-9-45.
38. Parker E.A., Roy T., D’Adamo C.R., Wieland L.S. Probiotics and gastrointestinal conditions: An overview of evidence from the Cochrane Collaboration. *Nutrition*. 2018;45(2018):125–134. DOI: 10.1016/j.nut.2017.06.
39. Kim S.K., Guevarra R.B., Kim Y.T. et al. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *J Microbiol Biotechnol*. 2019;29(9):1335–1340. DOI: 10.4014/jmb.1906.06064.

40. Krishnan M., Penrose H.M., Shah N.N. et al. VSL#3 Probiotic Stimulates T-cell Protein Tyrosine Phosphatase-mediated Recovery of IFN- $\gamma$ -induced Intestinal Epithelial Barrier Defects. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(12):2811–2823. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000954.
41. Han X., Jiang K., Wang B. et al. Effect of rebamipide on the premalignant progression of chronic gastritis: a randomized controlled study. *Clin Drug Investig.* 2015;35(10):665–673. DOI: 10.1007/s40261-015-0329-z.
42. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4(3):261–270. DOI: 10.1586/egh.10.25.
43. Lai Y., Zhong W., Yu T. et al. Rebamipide promotes the regeneration of aspirin-induced small-intestine mucosal injury through accumulation of  $\beta$ -Catenin. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132031. DOI: 10.1371/journal.pone.0132031.
44. Tanigawa T., Watanabe T., Ohkawa F. et al. Rebamipide, a mucoprotective drug, inhibits NSAIDs-induced gastric mucosal injury: possible involvement of the downregulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *J Clin Biochem Nutr.* 2011;48(2):149–153. DOI: 10.3164/jcbn.10-75.
45. Lee K.H., Kim J.Y., Kim W.K. et al. Protective effect of rebamipide against *Helicobacter pylori*-CagA-induced effects on gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci.* 2011;56(2):441–448. DOI: 10.1007/s10620-010-1299-x.
46. Takagi T., Naito Y., Uchiyama K. et al. Rebamipide promotes healing of colonic ulceration through enhanced epithelial restitution. *World J Gastroenterol.* 2011;17(33):3802–3809. DOI: 10.3748/wjg.v17.i33.3802.
47. Sy M.L., Prieto R.J., Pang A. et al. Effectiveness of rebamipide in the prevention of esophageal stricture formation in advanced corrosive esophagitis: a prospective randomised control study. *Gut.* 2018;67(Suppl. 2):A53. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-IDDFabstracts.118.48.
48. Jaafar M.H., Safi S.Z., Tan M.P. et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1250–1260. DOI: 10.1007/s10620-017-4871-9.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Беляков Денис Григорьевич** — студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-5544-5945.

**Гаус Ольга Владимировна** — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-9370-4768.

**Гавриленко Дарья Александровна** — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-5245-7190.

**Контактная информация:** Гаус Ольга Владимировна, e-mail: gaus\_olga@bk.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 23.06.2022.**

**Поступила после рецензирования 18.07.2022.**

**Принята в печать 10.08.2022.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Denis G. Belyakov** — 6<sup>th</sup> year student of the Faculty of Medicine, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5544-5945.

**Olga V. Gaus** — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9370-4768.

**Daria A. Gavrilenko** — 6<sup>th</sup> year student of the Faculty of Medicine, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5245-7190.

**Contact information:** Olga V. Gaus, e-mail: gaus\_olga@bk.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 23.06.2022.**

**Revised 18.07.2022.**

**Accepted 10.08.2022.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-464-469

## Сравнительная характеристика клинических проявлений и особенностей лечения системной красной волчанки, дебютировавшей до и после 18 лет

В.И. Мазуров<sup>1,2</sup>, Д.Б. Алиев<sup>1</sup>, И.З. Гайдукова<sup>1,2</sup>, О.В. Инамова<sup>1,2</sup><sup>1</sup>СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение:** системная красная волчанка (СКВ) отличается выраженным клиническим полиморфизмом. Считается, что ювенильная СКВ (юСКВ) отличается от взрослой СКВ (вСКВ) более агрессивным течением, большей лекарственной нагрузкой, что приводит к накоплению повреждения органов и систем организма. Неизвестно, насколько указанные особенности сохраняются в условиях применения современных подходов к лечению в российской популяции.

**Цель исследования:** сравнить клинические проявления и особенности лечения заболевания у пациентов с СКВ с дебютом до 18 лет и после 18 лет.

**Материал и методы:** изучены демографические и клинические данные пациентов, наблюдавшихся в СПб ГБУЗ «КРБ № 25». Оценены особенности течения и лечения СКВ и распространенность нежелательных побочных явлений применения глюкокортикоидов (ГКС) в двух когортах пациентов с СКВ: с дебютом заболевания до 18 лет и после 18 лет.

**Результаты исследования:** достоверных различий в клинической картине СКВ у пациентов с разным возрастным дебютом не обнаружено. При этом генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ) чаще применяют при юСКВ (32% против 6,25%,  $p < 0,05$ ), а при активной вСКВ назначают более высокие дозы ГКС — 27,8 мг/сут против 14,65 мг/сут ( $p < 0,01$ ), чаще встречаются осложнения (артериальная гипертензия). Более 96% пациентов, достигших низкой активности СКВ на фоне приема ГКС, продолжают прием ГКС вне зависимости от возраста дебюта заболевания.

**Заключение:** пациенты с юСКВ и вСКВ имеют сопоставимую клиническую активность болезни, притом что пациенты с юСКВ получают больше ГИБТ и меньше ГКС на фоне активности заболевания. После достижения низкой активности заболевания более 96% пациентов, вне зависимости от возраста дебюта заболевания, продолжают получать ГКС, что определяет развитие осложнений и необходимость дальнейшего совершенствования стратегий лечения СКВ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ювенильная системная красная волчанка, взрослая системная красная волчанка, активность, клинические проявления, глюкокортикоиды.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Мазуров В.И., Алиев Д.Б., Гайдукова И.З., Инамова О.В. Сравнительная характеристика клинических проявлений и особенностей лечения системной красной волчанки, дебютировавшей до и после 18 лет. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(8):464–469. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-464-469.

## Comparative characteristics of clinical manifestations and treatment aspects of systemic lupus erythematosus onset before and after 18 years

V.I. Mazurov<sup>1,2</sup>, D.B. Aliyev<sup>1</sup>, I.Z. Gaydukova<sup>1,2</sup>, O.V. Inamova<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Clinical Rheumatological Hospital No. 25, St. Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background:** systemic lupus erythematosus (SLE) is characterized by a marked clinical polymorphism. It is acknowledged that juvenile systemic lupus erythematosus (SLE) differs from adult SLE by a more aggressive course and a greater drug load, which lead to the damage accumulation during the disease. It is unknown to what extent these patterns are preserved during modern treatment methods administration in the population of the Russian Federation.

**Aim:** to compare the clinical manifestations and treatment aspects of SLE in patients with disease onset before and after 18 years.

**Patients and Methods:** demographic and clinical data of 82 patients observed in St. Petersburg Clinical Rheumatological Hospital No. 25 were studied. SLE course patterns and its treatment aspects, as well as the prevalence of adverse effects during corticosteroid (GCS) therapy in two cohorts of patients with SLE onset before and after 18 years were evaluated.

**Results:** it was found that there were no significant differences in the clinical picture of SLE in patients with different age-related onset. Moreover, genetically engineered biological therapy (GEBT) is commonly used in jSLE (32% vs. 6.25%,  $p < 0.05$ ), while in active aSLE — higher doses of glucocorticoids (GCS): 27.8 mg vs. 14.65 mg per day ( $p < 0.01$ ). Commonly, there are complications during steroid therapy (e.g., hypertension). Over 96% of patients who have reached a low activity of SLE during GCS therapy continue to take GCS, regardless of the disease age-related onset.

**Conclusion:** patients with juvenile and adult SLE onsets have comparable clinical disease activity, despite the fact that patients with jSLE receive more GEBT and less GCS therapy in the setting of disease activity. After reaching a low disease activity, over 96% of patients, regardless of the disease age-related onset, continue to receive GCS, which determines the development of complications and the need for further improvement of SLE treatment tactics.

**KEYWORDS:** juvenile systemic lupus erythematosus, adult systemic lupus erythematosus, activity, clinical manifestations, glucocorticoids.

**FOR CITATION:** Mazurov V.I., Aliyev D.B., Gaydukova I.Z., Inamova O.V. Comparative characteristics of clinical manifestations and treatment aspects of systemic lupus erythematosus onset before and after 18 years. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(8):464–469 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-464-469.

## ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным структурам ядра клеток с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1], выраженным клиническим полиморфизмом. В 15–20% случаев заболевание дебютирует до 18 лет, в 80–85% случаев — после 18 лет. Среди пациентов с СКВ до 90% составляют женщины репродуктивного возраста, пик заболеваемости приходится на 15–30 лет. Дебют СКВ у детей приходится на 11–12 лет [2]. По некоторым данным, ювенильная СКВ (юСКВ) отличается от взрослой СКВ (вСКВ) более агрессивным течением, высокой активностью заболевания, большей лекарственной нагрузкой (высокие дозы глюкокортикостероидов (ГКС) и цитостатиков), что приводит к повреждению органов и систем [3, 4]. Так, исследование, проведенное в Испании, показало, что у пациентов с юСКВ значительно чаще встречались клинические проявления, такие как лимфоаденопатия, лихорадка, острая красная волчанка, язвы слизистых оболочек, перикардит, плеврит, феномен Рейно, волчаночный нефрит, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, судороги, органическое поражение головного мозга. Отмечались также и высокие цифры индекса активности SLEDAI-2K и индекса повреждения SLICC/ACR-DI, что говорит о более активном течении заболевания и повреждении органов и систем у детей с СКВ в сравнении со взрослой популяцией больных СКВ [5]. По данным другого исследования, у детей с СКВ чаще встречались поражение почек, нейropsychические проявления и гемолитическая анемия [6]. Следует отметить, что наблюдения, подобные вышеупомянутым, немногочисленны и проведены на зарубежных популяциях пациентов, что требует отдельного изучения особенностей клинического течения СКВ у российской популяции пациентов. Актуальность представленной работы определяется и тем, что лечение СКВ в последние годы изменилось, что могло привести к изменению активности заболевания и повреждения органов у пациентов разных возрастных групп.

**Цель исследования:** сравнить клинические проявления и особенности лечения СКВ у пациентов с дебютом заболевания до 18 лет и после 18 лет.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе СПб ГБУЗ «КРБ № 25», у участников получено добровольное письменное информированное согласие. В обследование были включены 82 пациента с диагнозом СКВ, установленным согласно критериям SLICC (2012) / EULAR (2019). Паци-

енты были разделены на 2 группы по возрасту дебюта клинических проявлений: 50 (61%) пациентов с дебютом клинических проявлений СКВ в возрасте до 18 лет составили группу юСКВ, 32 (39%) пациента с дебютом СКВ в 18 лет и старше были включены в группу вСКВ. Диагноз был верифицирован у 1-й группы пациентов в возрасте  $22,36 \pm 7,55$  года, а у 2-й группы — в  $34,09 \pm 6,58$  года. Активность заболевания оценивали на момент осмотра с помощью расчета индекса SLEDAI-2K [7]. Для характеристики течения и исходов СКВ использовался индекс тяжести и повреждения SLICC/ACR DI. В терапии СКВ используют препараты с иммуносупрессивными свойствами: ГКС, циклофосфамид, азатиоприн, метотрексат, мофетил микофенолат, аминохинолиновые средства (хлорохин, гидроксихлорохин), а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): ритуксимаб и белимумаб.

Все полученные в ходе исследования данные пациентов были обезличены и не позволяли идентифицировать пациента.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программного обеспечения Jamovi. В случае нормального распределения признака его описывали как среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Для сравнения групп применяли  $t$ -критерий. Также для сравнения групп применяли критерий  $\chi^2$ . Различия и взаимосвязи считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Исследование одобрено комитетом по этике СПб ГБУЗ «КРБ № 25».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Различия пациентов сравниваемых групп по возрасту, дате дебюта и постановки диагноза закономерны и составляют суть проводимой работы. Несмотря на демографические различия, обследованные нами пациенты не различались по средним значениям индексов активности заболевания SLEDAI-2K и повреждения SLICC/ACR DI (см. табл. 1), но различались по показателям активности болезни: у пациентов с вСКВ средняя и высокая активность заболевания (индекс SLEDAI-2K 6–19 у. е.) встречалась чаще, чем у пациентов с юСКВ (50% и 44% соответственно), тогда как доля пациентов с ремиссией и низкой степенью активности (индекс SLEDAI-2K 0–6 у. е.) была больше в группе юСКВ (56% и 50% соответственно). Медиана активности СКВ в группах юСКВ и вСКВ составила 4,84 и 5,31 у. е. соответственно. В группе юСКВ зафиксировано отсутствие повреждения органов (индекс SLICC/ACR DI=0) в 44% случаев, индекс повреждения SLICC/ACR DI >1 был у 56% пациентов, в группе вСКВ у 31,2% пациентов отсутствовало

**Таблица 1.** Демографические особенности, индексы активности заболевания и повреждения органов у пациентов с ювенильной СКВ и взрослой СКВ**Table 1.** Demographic characteristics, activity, and damage indices in patients with juvenile and adult SLE

Показатель Indicator	Все пациенты / All patients (n=82)	юСКВ / jSLE (n=50)	вСКВ / aSLE (n=32)	p
Женщины, n (%) / Female, n (%)	74 (90,2)	45 (90)	29 (90,6)	>0,05
Возраст, лет / Age, years, M±SD	33,5±8,57	30,14±8,28	38,75±6,49	≤0,05
Возраст дебюта первых клинических симптомов, лет Onset age of the first clinical symptoms, years, M±SD	20,4±10,28	13,18±3,83	31,72±6,06	≤0,05
Возраст постановки диагноза СКВ, лет Age of SLE diagnosis, years, M±SD	26,94±9,17	22,36±7,55	34,09±6,58	≤0,05
Длительность заболевания, лет Disease course, years, M±SD	6,54±6,73	7,82±7,12	4,56±5,60	≤0,05
SLEDAI-2K (M±SD), у. е. / с.у.	5,01±3,64	4,84±3,41	5,31±3,90	>0,05
0–5 у. е. (ремиссия и низкая активность), n (%) 0–5 с.у. (remission and low activity), n (%)	44 (53,6)	28 (56)	16 (50)	>0,05
6–19 у. е. (средняя и высокая), n (%) 6–19 (medium and high) с.у., n (%)	38 (46,3)	22 (44)	16 (50)	>0,05
Индекс повреждения SLICC/ACR DI / Damage index SLICC/ACR DI				
0 (нет повреждения) / 0 (no damage), n (%)	32 (39)	22 (44)	10 (31,2)	>0,05
>1, n (%)	50 (61)	28 (56)	22 (68,8)	>0,05

Note. jSLE — juvenile systemic lupus erythematosus; aSLE — adult systemic lupus erythematosus.

повреждение органов, у 68,8% пациентов результат SLICC/ACR DI составлял >1.

При анализе поражения отдельных органов и систем организма мы установили отсутствие различий частоты органных поражений у пациентов с юСКВ и вСКВ ( $p \geq 0,05$  для всех) (табл. 2) при наличии тенденции к более частому поражению кожи и слизистых оболочек в возрасте до 18 лет.

На момент обследования 96% пациентов в каждой группе получали ГКС, тогда как гидроксихлорохин принимали 88% пациентов с юСКВ и 96,8% пациентов с вСКВ. Среди пациентов с активностью заболевания SLEDAI-2K  $\leq 5$  у. е. в группах юСКВ и вСКВ ГКС получали 93%. Все пациенты с активностью заболевания SLEDAI-2K  $> 5$  у. е. применяли ГКС.

Циклофосфамид чаще получали пациенты с вСКВ, чем пациенты с юСКВ. Азатиоприн и мофетил микофенолат существенно чаще принимали пациенты с юСКВ, а метотрексат применяли менее 10% пациентов в обеих группах. Ритуксимаб получали 20% пациентов с юСКВ и 6,25% пациентов с вСКВ, тогда как белимумаб был назначен только пациентам с юСКВ (табл. 3). Таким образом, при юСКВ ГИБП применяли в 32% случаев, при вСКВ — в 6,25% ( $p < 0,05$ ).

При анализе особенностей применения ГКС у пациентов с разными формами СКВ установлено, что суточная доза ГКС (в перерасчете на преднизолон) у пациентов со средней и высокой активностью заболевания с дебютом СКВ после 18 лет была статистически значимо выше, чем у пациентов с юСКВ, и составила 27,8 мг против 14,65 мг ( $p < 0,01$ ). У пациентов с низкой активностью заболевания различия в средней дозе ГКС в обеих группах были статистически незначимы ( $p \geq 0,05$ ): средняя суточная доза ГКС у пациентов с юСКВ и вСКВ составила 8,34 и 7,58 мг соответственно.

Среди нежелательных побочных реакций на фоне приема ГКС у пациентов с вСКВ достоверно чаще встречалась артериальная гипертензия ( $p < 0,05$ ), наблюдалась тенденция к большей частоте развития синдрома Иценко — Кушинга, ожирения, стероидной катаракты при вСКВ и остеопороза при юСКВ (см. табл. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования достоверных различий между клиническими проявлениями СКВ у пациентов с ювенильной и взрослой формами заболевания не обнаружено. Это может быть обусловлено как прогрессом, достигнутым за последние годы в лечении юСКВ, позволившим корректировать ее более агрессивное течение, так и тем, что исследования, продемонстрировавшие более тяжелое течение СКВ, были проведены при участии пациентов из южных популяций (Испания, Португалия и др.), в то время как обследованные нами пациенты проживают на Северо-Западе России, где меньше инсоляция [3, 8–12]. Последнее объяснение подтверждает тот факт, что у пациентов в нашем исследовании наблюдается лишь тенденция к большему поражению кожи, тогда как в исследовании [5] поражение кожи и слизистых отмечалось чаще у пациентов с юСКВ. Исследование, проведенное R. Mina et al. [13], показало, что дискоидная красная волчанка встречалась чаще у пациентов с вСКВ, а фотосенсибилизация чаще обнаруживалась у пациентов с юСКВ. По нашим данным, при вСКВ несколько чаще встречалось поражение почек, что может объяснять большие дозы препаратов, используемые у таких пациентов [3, 6, 12]. Отсутствие большей активности юСКВ в нашем исследовании может объясняться более частым применением у указанных пациентов ГИБП. Этот же факт может объяснять и меньшую нагрузку ГКС у пациентов с активной юСКВ.

**Таблица 2.** Клиническая характеристика пациентов с СКВ, n (%)**Table 2.** Clinical characteristics of patients with SLE, n (%)

Симптомы Indicators	юСКВ / Juvenile SLE (n=50)	вСКВ / Adult SLE (n=32)	p
<b>Конституциональные:</b> / Constitutional: лихорадка / fever снижение веса / weight loss лимфоаденопатия // lymphadenopathy	24 (48) 19 (38) 5 (10) 4 (8)	12 (37,5) 12 (37,5) 3 (9,4) 3 (9,4)	0,350 0,964 1,0 1,0
<b>Кожные:</b> / Cutaneous: фотосенсибилизация / photosensitization острая кожная волчанка / acute cutaneous lupus дискоидная красная волчанка / discoid lupus erythematosus алопеция / alopecia кожный васкулит / cutaneous vasculitis	38 (76) 29 (58) 15 (30) 10 (20) 7 (14) 3 (6)	24 (75) 12 (37,5) 6 (18,7) 12 (37,5) 10 (31,2) 0 (0)	0,919 0,071 0,255 0,082 0,092 0,277
<b>Со стороны слизистых:</b> / Mucosal: афтозный стоматит / aphthous stomatitis хейлит / cheilitis сухой синдром Шегрена / Sjögren's syndrome	21 (42) 12 (24) 6 (12) 8 (16)	11 (34,3) 7 (21,8) 0 (0) 7 (21,8)	0,490 0,824 0,076 0,564
<b>Сосудистые:</b> / Vascular: феномен Рейно / Raynaud's disease сетчатое ливедо / livedo reticularis	14 (28) 10 (20) 4 (8)	4 (12,5) 3 (9,4) 1 (3,1)	0,111 0,232 0,643
<b>Гематологические:</b> / Hematological: лейкопения и/или лимфопения / leukopenia and/or lymphopenia тромбоцитопения / thrombocytopenia анемия / anemia синдром ускоренного СОЭ / accelerated ESR syndrome	36 (72) 22 (44) 13 (26) 13 (26) 15 (30)	22 (68,7) 15 (46,8) 9 (28,1) 13 (40,6) 7 (21,8)	0,753 0,799 0,833 0,166 0,455
<b>Неврологические:</b> / Neurological: когнитивные нарушения / cognitive impairments судороги / convulsions полинейропатия / polyneuropathy головные боли / headaches	21 (42) 7 (14) 5 (10) 8 (16) 9 (18)	19 (59,3) 4 (12,5) 3 (9,4) 9 (28,1) 4 (12,5)	0,125 1,0 1,0 0,264 0,554
<b>Вторичный антифосфолипидный синдром:</b> / Secondary antiphospholipid syndrome: венозный тромбоз / venous thrombosis патология беременности / pathological pregnancy	11 (22) 9 (18) 6 (13,3)	9 (28,1) 3 (9,4) 6 (18,8)	0,529 0,350 0,521
<b>Артриты</b> / Arthritis	21 (42)	19 (59,3)	0,125
<b>Мочевой синдром</b> / Urinary syndrome	16 (32)	17 (53,1)	0,058
<b>Серозиты</b> / Serositis	6 (12)	4 (12,5)	1,0

**Таблица 3.** Препараты для лечения пациентов с СКВ, n (%)**Table 3.** Drugs for the treatment of patients with, n (%)

Препарат Drug	юСКВ / jSLE (n=50)	вСКВ / aSLE (n=32)
ГКС	48 (96)	31 (96,8)
Гидроксихлорохин / Hydroxychloroquine	44 (88)	31 (96,8)
Циклофосфамид / Cyclophosphamide	17 (34)	15 (46,9)
Метотрексат / Methotrexate	2 (4)	2 (6,25)
Мофетил микрофенолат / Mycophenolate mofetil	8 (16)*	2 (6,25)
Азатиоприн / Azathioprine	15 (30)*	4 (12,5)
Ритуксимаб / Rituximab	10 (20)*	2 (6,25)
Белимуаб / Belimumab	6 (12)	0 (0)

Примечание. По возрасту, полу, массе тела группы приведены в соответствие; \* —  $p < 0,05$ .

Note. The groups are aligned by age, gender and body weight; \* —  $p < 0,05$ .

**Таблица 4.** Нежелательные явления на фоне кортикостероидной терапии, n (%)**Table 4.** Adverse events during corticosteroid therapy, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	юСКВ / jSLE (n=50)	вСКВ / aSLE (n=32)
<b>Синдром Иценко — Кушинга</b> Cushing's syndrome	8 (16)	9 (28,1)
<b>Ожирение</b> / Obesity	4 (8)	6 (18,7)
<b>Артериальная гипертензия</b> Hypertension	6 (12)	11 (34,4)*
<b>Стероидная катаракта</b> Steroid cataract	12 (24)	9 (28,1)
<b>Остеопороз</b> / Osteoporosis	6 (12)	2 (6,25)

Примечание. По возрасту, полу, массе тела группы приведены в соответствие; \* —  $p < 0,05$ .

Note. The groups are aligned by age, gender and body weight; \* —  $p < 0,05$ .



Известно, что длительный прием ГКС повышает риск развития нежелательных побочных явлений, таких как синдром Иценко — Кушинга, артериальная гипертензия, стероидный остеопороз, катаракта. При сравнительном анализе нежелательных реакций применения ГКС при вСКВ чаще наблюдались артериальная гипертензия и компоненты метаболического синдрома, а при юСКВ — остеопороз. По данным нашего исследования, 96% всех пациентов получали кортикостероидную терапию. Несмотря на то, что более чем у половины из них была ремиссия или низкая активность заболевания, суточная доза по преднизолону превысила 7,5 мг, что может говорить о недостаточности иммуносупрессивной терапии или наличии вторичной надпочечниковой недостаточности. Следует отметить, что в нашу выборку были включены пациенты молодого возраста и надпочечниковая недостаточность, вероятнее всего, развилась по причине превышения необходимых доз и/или сроков лечения ГКС, то есть свидетельствовала о «перелечивании» пациентов ГКС при вСКВ. В этой связи обращает на себя внимание факт более частого применения ГКС при вСКВ у пациентов, не достигших низкой активности, по сравнению с пациентами с юСКВ. Именно это может определять большую встречаемость метаболического синдрома при вСКВ по сравнению с юСКВ. В совокупности с ранее опубликованными данными о большей потребности пациентов с юСКВ в активной терапии закономерным представляется вывод о «перелеченности» ГКС пациентов с вСКВ и необходимости совершенствования подходов к базисной иммуносупрессивной терапии в указанной популяции [3, 4]. Одним из перспективных путей улучшения лечения пациентов с СКВ представляется блокада интерферонового пути патогенеза этого заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях применения современных подходов к лечению клинические проявления СКВ, дебютировавшей в ювенильном и взрослом возрасте, не отличаются. При этом у пациентов с активной вСКВ применяются большие дозы ГКС, реже назначаются ГИБП и чаще встречаются артериальная гипертензия и компоненты метаболического синдрома, чем при юСКВ. После достижения низкой активности СКВ более 97% пациентов продолжают применение ГКС вне зависимости от возраста дебюта СКВ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на прогресс, достигнутый в лечении СКВ, в том числе ювенильной формы, считавшейся ранее более прогностически неблагоприятной в сравнении со взрослой формой, сохраняется острая необходимость внедрения новых лекарственных средств и схем их применения для реализации идеи лечения с минимизацией нагрузки ГКС.

## Литература / References

1. Клиническая ревматология: Руководство для врачей. 3-е изд., переработанное и дополненное. Под ред. В.И. Мазурова. М.: Е-нот; 2021. [Clinical rheumatology: A guide for doctors 3<sup>rd</sup> ed., revised and enlarged. Mazurov V.I., ed. M.: E-noto; 2021 (in Russ.).]
2. D'Cruz D.P., Khamashta M.A., Hughes G.R. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007;369(9561):587–596. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60279-7.
3. Ambrose N., Morgan T.A., Galloway J. et al. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus*. 2016;25(14):1542–1550. DOI: 10.1177/0961203316644333.

4. Lim L.S.H., Pullenayegum E., Feldman B.M. et al. From Childhood to Adulthood: Disease Activity Trajectories in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(5):750–757. DOI: 10.1002/acr.23319.
5. Torrente-Segarra V., Salman Monte T.C., Rúa-Figueroa I. et al. Juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER). *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(6):1047–1055. PMID: 28628467.
6. Hoffman I.E., Lauwerys B.R., De Keyser F. et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):412–415. DOI: 10.1136/ard.2008.094813.
7. Gladman D.D., Ibañez D., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288–291.
8. Morgan T.A., Watson L., McCann L.J., Beresford M.W. Children and adolescents with SLE: not just little adults. *Lupus*. 2013;22(12):1309–1319. DOI: 10.1177/0961203313502863.
9. Watson L., Leone V., Pilkington C. et al. Disease activity, severity, and damage in the UK Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2356–2365. DOI: 10.1002/art.34410.
10. Charras A., Smith E., Hedrich C.M. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Young People. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(3):20. DOI: 10.1007/s11926-021-00985-0.
11. Livingston B., Bonner A., Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus*. 2011;20(13):1345–1355. DOI: 10.1177/0961203311416694.
12. Mina R., Brunner H.I. Pediatric lupus — are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36(1):53–80, vii–viii. DOI: 10.1016/j.rdc.2009.12.012.
13. Fonseca R., Aguiar F., Rodrigues M., Brito I. Clinical phenotype and outcome in lupus according to age: a comparison between juvenile and adult onset. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2018;14(3):160–163. DOI: 10.1016/j.reuma.2016.10.011.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Мазуров Вадим Иванович** — д.м.н., академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор, руководитель центра аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; главный научный консультант, директор НИИ ревматологии и заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-0797-2051.

**Алиев Дамир Бурганович** — врач-ревматолог СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; ORCID iD 0000-0001-8367-4622.

**Гайдукова Инна Зурабиевна** — д.м.н., заместитель директора НИИ ревматологии, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; ORCID iD 0000-0003-3500-7256.

**Инамова Оксана Владимировна** — к.м.н., главный врач СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; заместитель директора НИИ ревматологии, ассистент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной

нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0001-9126-3639.

**Контактная информация:** Алиев Дамир Бурганович, e-mail: rv-aliev88@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 01.07.2022.

**Поступила после рецензирования** 26.07.2022.

**Принята в печать** 18.08.2022.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Vadim I. Mazurov** — Dr. Sc. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Center of Autoimmune Diseases, Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; Chief Scientific Consultant, Director of the Research Institute of Rheumatology, Head of the Department of Therapy, Rheumatology, Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0797-2051.

**Damir B. Aliev** — rheumatologist, Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str.,

St. Petersburg, 190068, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8367-4622.

**Inna Z. Gaydukova** — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director of the Research Institute of Rheumatology, Professor of the Department of Internal Medicine, Rheumatology, Examination of Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3500-7256.

**Oksana V. Inamova** — C. Sc. (Med.), Chief Officer of Clinical Rheumatology Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; Head of the Research Institute of Rheumatology, Assistant Professor of the Department of Internal Medicine, Rheumatology, Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; Mechnikov: 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9126-3639.

**Contact information:** Damir B. Aliev, e-mail: rv-aliev88@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received** 01.07.2022.

**Revised** 26.07.2022.

**Accepted** 18.08.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-470-479

## Бессимптомная гиперурикемия и рентгенологическое прогрессирование ревматоидного артрита

А.Ю. Цинзерлинг<sup>1</sup>, В.И. Мазуров<sup>1,2</sup>, И.З. Гайдукова<sup>1,2</sup>, М.С. Петрова<sup>1,2</sup>,  
О.В. Инамова<sup>1,2</sup>, Р.А. Башкинов<sup>1,2</sup>, Н.Т. Гончар<sup>2</sup>

<sup>1</sup>СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение:** несмотря на имеющиеся патоморфологические предпосылки, свидетельствующие о взаимно потенцирующем влиянии гиперурикемии (ГУ) на рентгенологическое прогрессирование (РП) ревматоидного артрита (РА), клинико-рентгенологические исследования по указанной проблематике нам неизвестны.

**Цель исследования:** изучить взаимосвязи между ГУ, активностью РА, РП и возможностью их коррекции.

**Материал и методы:** из числа 967 пациентов, включенных в Санкт-Петербургский городской регистр ГУ с января 2011 г. по октябрь 2021 г., были отобраны 232 пациента с РА и ГУ (уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови >360 мкмоль/л), для которых из того же регистра методом случайного отбора выбраны 232 пациента группы сравнения с РА без ГУ. Проведено сравнение демографических особенностей пациентов (пол, возраст), их клинических, лабораторных и рентгенологических особенностей и проводимого лечения.

**Результаты исследования:** пациенты с РА и ГУ и без ГУ были сопоставимы по возрасту, полу, активности, длительности заболевания и получаемой базисной терапии. У пациентов с РА и ГУ был выше ( $p=0,03$ ) прирост счета сужения суставной щели стоп. У пациентов с РА и ГУ РП по всем оцениваемым параметрам ( $p<0,001$ ) превосходило РП пациентов с РА без ГУ. Помимо общеизвестных факторов риска прогрессирования РА (возраст, длительность заболевания, позитивность по РФ и АЦЦП, высокие СОЭ и СРБ), выявлены прямые взаимосвязи счета суставной щели кистей и стоп с уровнем МК, клиренсом МК, суточной экскрецией МК, суточной потерей белка, а также уровнями глюкозы и холестерина сыворотки крови. Пациенты с ГУ и РП только в 27% случаев достигали целевых уровней МК при лечении аллопуринолом, в то время как пациенты без РП достигали целевого уровня в 80% случаев.

**Заключение:** ГУ у пациентов с РА ассоциирована с РП, что диктует необходимость ее своевременного выявления и коррекции.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ревматоидный артрит, бессимптомная гиперурикемия, рентгенологическое прогрессирование, уратснижающая терапия, аллопуринол.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Цинзерлинг А.Ю., Мазуров В.И., Гайдукова И.З. и др. Бессимптомная гиперурикемия и рентгенологическое прогрессирование ревматоидного артрита. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(8):470–479. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-470-479.

## Asymptomatic hyperuricemia and radiographic progression of rheumatoid arthritis

A.Yu. Tsinslerling<sup>1</sup>, V.I. Mazurov<sup>1,2</sup>, I.Z. Gaydukova<sup>1,2</sup>, M.S. Petrova<sup>1,2</sup>,  
O.V. Inamova<sup>1,2</sup>, R.A. Bashkinov<sup>1,2</sup>, N.T. Gonchar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Rheumatological Hospital No. 25, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background:** clinical and radiological studies on this issue remain unknown, despite the existing pathomorphological prerequisites, indicating the mutually potentiative effect of hyperuricemia (HU) on the radiographic progression (RP) in rheumatoid arthritis (RA).

**Aim:** to study the association between the HU, the activity of RA, RP and the possibilities of their correction.

**Patients and Methods:** among 967 patients included in the St. Petersburg City Register of HU from January 2011 to October 2021, 232 patients with RA and HU (uric acid (UA) level > 360  $\mu\text{mol/L}$ ) were selected, for which 232 patients of the comparison group with RA without HU were selected by random selection from the same register. A comparison of the demographic characteristics of patients (gender, age), their clinical, laboratory and radiological patterns and the ongoing treatment was conducted.

**Results:** patients with RA and HU and without HU were comparable in age, gender, activity, disease course and the received baseline therapy. In patients with RA and HU, there was a higher ( $p=0.03$ ) increase in the joint space narrowing (JSN) value of the feet. In patients with RA and HU, RP in all evaluated parameters ( $p<0,001$ ) exceeded RP in patients with RA without HU. The article reveals direct correlations in the JSN of the feet and hands with the UA level, UA clearance, UA daily excretion, daily protein loss, as well as blood glucose and cholesterol levels, despite the well-known risk factors for the RA progression (age, disease duration, positivity according to RF and CCPA, elevated ESR and CRP level). Patients with HU and RP only reached the target UA levels in 27% of cases when treated with allopurinol, while patients without RP reached the target level in 80% of cases.

**Conclusion:** HU in patients with RA is associated with RP, which indicates the need for its timely detection and correction.

**KEYWORDS:** rheumatoid arthritis, asymptomatic hyperuricemia, radiographic progression, urate-lowering therapy, allopurinol.

**FOR CITATION:** Tsinslerling A.Yu., Mazurov V.I., Gaydukova I.Z. et al. Asymptomatic hyperuricemia and radiographic progression of rheumatoid arthritis. Russian Medical Inquiry. 2022;6(8):470–479 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-470-479.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время бессимптомная гиперурикемия (ГУ) считается общепризнанным фактором риска развития и прогрессирования заболеваний опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой патологии, метаболических нарушений и хронической болезни почек как в общей популяции, так и при ревматоидном артрите (РА) [1–5]. В то же время данных относительно влияния мочевой кислоты (МК), ее метаболизма и ГУ на рентгенологическое прогрессирование (РП) у пациентов с РА немного. Имеются патогенетические предпосылки к тому, чтобы считать РА и ГУ факторами, взаимно стимулирующими суставное повреждение. Предполагается, что при РА подвижный воспаленный сустав может быть подвержен циклическому ишемическому реперфузионному повреждению. Ксантиноксидоредуктаза (КОР) представляет собой фермент, который способствует такому окислительному реперфузионному повреждению. Описана активность КОР в синовиальной оболочке человека. В ранней работе R.E. Allen et al. [6] были проанализированы биоптаты тканей, полученных от 3 здоровых людей и 5 больных РА. Применен радиоанализ углерода-14, определяющего превращение [14C] ксантина в [14C] МК. Синовиальная оболочка больных РА содержала 0,67–305 мкг/г углерода-14, в то время как нормальная синовиальная оболочка — 1,2–5,0 мкг/г, что косвенно подтверждает повышение активности КОР в воспаленной ткани сустава.

В исследовании [7] были определены концентрации гипоксантина, ксантина и уратов в синовиальной оболочке и плазме крови у 13 пациентов с РА. Было обнаружено, что концентрация гипоксантина в плазме крови пациентов была выше, чем у контрольной группы здоровых людей, а концентрации гипоксантина, ксантина и уратов в синовиальной жидкости были выше, чем соответствующие концентрации в плазме. Были установлены положительные корреляции между соответствующими значениями ксантина и уратов в плазме и синовиальной жидкости. Эти данные косвенно указывают на локальное усиление метаболизма пуринов в воспаленной ткани сустава при РА и повышенную диффузию оксипуринов из полости сустава в плазму. Не было обнаружено никакой связи между измеренными метаболитами и продолжительностью заболевания, рентгенологическими изменениями суставов или клетками синовиальной жидкости. За исключением слабой корреляции между уратом плазмы и сывороточным гаптоглобином, измеренные метаболиты пурина не были связаны с лабораторными показателями системного воспаления [7].

D. Pekhivanov et al. [8] выявили, что уровни МК и кальция снижались по мере повышения активности РА и были прямо взаимосвязаны с тяжестью деструктивных изменений суставов. Данных об использованной в исследовании методике, по которой определялась тяжесть деструктивных изменений в суставах, нет.

Авторы другого исследования высказывают предположение о непосредственной роли МК в хроническом воспалении при РА за счет увеличения выработки С-реактивного белка (СРБ), цитокинов и супероксида нейтрофилами [9]. Кристаллы моноурата натрия (МУН) могут отрицательно влиять на локальное ремоделирование костей путем чрезмерного образования остеокластов и снижения дифференцировки остеобластов [9].

Все известные нам работы являются морфологическими и патогенетически обосновывают взаимосвязи между обменом МК и воспалением при РА. При этом клинико-

рентгенологических исследований, изучающих взаимосвязи между обменом МК и РП у пациентов с РА, в зарубежной и отечественной литературе нам не встретилось. Поэтому с учетом возможной взаимосвязи между прогрессированием РА и ГУ представляется актуальным изучение особенностей структурных изменений суставов пациентов с РА при наличии и отсутствии ГУ. Влияние лечения бессимптомной ГУ (диета, аллопуринол) на РП у пациентов с РА и ГУ изучено мало и представляет научный и практический интерес.

**Цель исследования:** изучить взаимосвязи между ГУ, активностью РА, РП и возможности их коррекции.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для ретроспективного анализа из числа 967 пациентов, включенных в Санкт-Петербургский городской регистр ГУ с января 2011 г. по октябрь 2021 г., были отобраны 232 пациента с РА и ГУ, а из числа лиц с РА без ГУ методом случайной выборки отобраны 232 пациента, составившие группу сравнения. Под ГУ понимали зафиксированное  $\geq 1$  раза повышение уровня МК в сыворотке крови  $>360$  мкмоль/л.

**Критерии включения в исследование:** наличие информированного согласия пациента на включение в регистр; диагноз «ревматоидный артрит», верифицированный в соответствии с критериями EULAR/ACR (2010); возраст 18 и более лет на момент включения в исследование. **Критерии невключения в исследование:** данные пациентов с подагрическим артритом, вторичными ГУ, другими ревматическими заболеваниями (кроме вторичного остеоартрита), острыми или хроническими инфекциями (ВИЧ, гепатиты В и С и др.), обострением хронических заболеваний.

**Оценка демографических данных, активности РА и РП.** В исследовании представлены сведения о демографических особенностях пациентов (пол, возраст), наличии ГУ, клинических, лабораторных и рентгенологических особенностях РА.

Рентгенологическое исследование выполнялось на аппарате Q-RAD-DR, определение рентгенологических стадий РА проводили по Штейнброкеру (в модификации):

I стадия: околосуставной остеопороз.

II стадия: + сужение суставной щели (ССЩ), могут выявляться единичные эрозии (1–4).

III стадия: + множественные эрозии и подвывихи в суставах.

IV стадия: + костный анкилоз.

Рентгенологическое прогрессирование оценивалось путем подсчета числа эрозий и ССЩ по методу SENS (Simple Erosion Narrowing Score — простая шкала счета эрозий и ССЩ, 1999), основанному на методе Sharp/van der Heijde (1989). В соответствии с этим методом эрозии определяются в 32 суставах кистей (2–5-е проксимальные межфаланговые, 1–5-е пястнофаланговые, суставы 1-й запястно-пястный, 1-й межфаланговый, многоугольная (трапециевидная + кость-трапеция), ладьевидная, полулунная, лучевая и локтевая кости) и в 12 суставах стоп (1–5-е плюснефаланговые, межфаланговый сустав I пальца стопы); ССЩ подсчитываются в 30 суставах кистей (2–5-е проксимальные межфаланговые, 1–5-е пястно-фаланговые, 3–5-е запястно-пястные, ладьевидно-трапециевидный сустав, головчато-ладьевидно-полулунный сустав, лучезапястный сустав) и 12 суставах стоп (1–5-е плюснефаланговые, межфаланговый сустав I пальца стопы). Сустав считается измененным, если в нем обнаруживается любая

эрозия и/или любое (даже минимальное) ССЦ. Каждому симптому присваивается 1 балл. Общее количество баллов должно укладываться в диапазон от 0 до 86 [10]. РП считали изменение счета эрозий и/или ССЦ суставов кистей и/или стоп минимум на 1 балл. Рентгенографию суставов кистей и стоп выполняли в динамике 1 раз в год ( $\pm 3$  мес.).

**Статистическая обработка** данных исследования проводилась при помощи пакета прикладных статистических программ SOFA (Statistica open for all), version 1.5.4. Проверка нормальности распределения проводилась графическим методом. Для описания количественных признаков и их вариабельности при нормальном распределении использовали среднюю арифметическую величину (M) и стандартное отклонение (SD), а при ненормальном распределении — медиану (Me), минимальное и максимальное значения и межквартильный интервал [Q25; Q75]. Для описания качественных признаков использовали абсолютные значения и рассчитывали частоту явления в процентах. Для сравнения качественных переменных использовали критерий  $\chi^2$ . Для сравнения двух групп по количественным переменным использовали t-тест (парный для зависимых групп и непарный для независимых групп при нормальном распределении данных), критерий Манна — Уитни (для независимых групп) и критерий Вилкоксона (для зависимых групп) при распределении, отличном от нормального. Для сравнения 3 и более групп при нормальном распределении использовался тест ANOVA, при распределении, отличном от нормального, — тест ANOVA по Краскелу — Уоллису. Для определения взаимосвязей между явлениями рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона (при нормальном распределении данных) и Спирмена (при распределении, отличном от нормального).

**Этические аспекты.** Включение данных пациентов в регистр проводилось в обезличенном виде, не позволяющем идентифицировать отдельного пациента как личность, каждому пациенту присваивался индивидуальный номер. Исследование было одобрено локальными комитетами по этике ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова и СПб ГБУЗ «КРБ № 25» (г. Санкт-Петербург).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходные демографические особенности пациентов и характеристики РА представлены в таблице 1.

Пациенты обеих групп были не только сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания, уровню активности, но и получали сопоставимое лечение (табл. 2).

В таблице 3 для пациентов с ГУ приведены данные относительно назначения уратснижающей терапии (УСТ). Показаниями к назначению аллопуринола (например, препарата Милурит®) служили неэффективность предшествующих мероприятий по нормализации уровня МК, очень высокий сердечно-сосудистый риск и согласие пациента (некоторые пациенты отказывались от лечения и оставались на диетотерапии либо корректировали терапию сопутствующих заболеваний).

Сведения представлены по 73 пациентам, так как по остальным получить полноценные данные не удалось из-за отказа пациентов от продолжения наблюдения, утраты связи с ними и т. д. В таблице 4 представлены параметры РП, первично зафиксированные у каждого конкретного больного в ходе наблюдения. Средняя продолжительность наблюдения составила  $8,46 \pm 4,74$  года.

В ходе статистического анализа мы установили некоторые особенности РА (вне зависимости от наличия ГУ), ассоциированные с изменением скорости РП. Так, у больных РА с системными проявлениями РП происходило медленнее ( $3,5 [1; 9]$  года,  $p=0,02$ ).

Изменение числа эрозирования суставов было наибольшим у пациентов с поздней клинической стадией РА ( $3,5 [1; 12]$ ;  $p=0,04$  для сравнения с другими клиническими стадиями). При этом у пациентов со II рентгенологической стадией РА отмечено самое быстрое РП ( $1 [1; 6]$  год;  $p=0,04$ ). У пациентов с РП были выше уровни СОЭ ( $28,4 (12,9)$  мм/ч,  $p=0,01$ ) и суточная экскреция МК ( $3,7 [1,3; 6,1]$  ммоль/сут,  $p=0,02$ ). У серопозитивных по РФ и АЦЦП пациентов был выше счет эрозий стоп (число суставов  $2 [0; 12]$ ,  $p=0,01$ ). При проведении корреляционного анализа были получены взаимосвязи ( $p<0,05$ ), представленные в таблице 5.

Учитывая представленные в таблице 5 данные, необходимо отметить, что у пациентов с ГУ было выявлено больше взаимосвязей со счетом эрозирования, чем у пациентов без ГУ, также при наличии ГУ не только МК в сыворотке крови положительно коррелирует с показателями РП, но и обмен МК в целом. Несмотря на одинаковую направленность взаимосвязей между обменом МК и РП у пациентов с РА и наличием или отсутствием ГУ, указанные связи имели разную силу — выраженность взаимосвязей между РП и обменом МК у пациентов с ГУ была умеренной и сильной, в то время как РП и показатели обмена МК у лиц без ГУ либо не были взаимосвязаны, либо отличались слабыми взаимосвязями.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Факторы риска РП у пациентов с РА давно известны: женский пол, высокие титры РФ, позитивность по АЦЦП, раннее появление эрозий в суставах, высокая активность в начале заболевания, полиартикулярное поражение, носительство HLA-Dw4 и HLA-Dw14 (DRB1\*04ген), неэффективность базисных противовоспалительных препаратов в течение 6 мес. Чувствительность определения АЦЦП в отношении прогноза прогрессии индекса Шарпа составляет 67%, а специфичность — 56%. Скорость увеличения числа эрозий в различные периоды болезни при РА вариабельна и наиболее высока в первые 5–6 лет. Относительный счет эрозий возрастает с 18,3% в дебюте до 28,9% через 12 мес. и до 44,6% через 24 мес., несмотря на существенное снижение активности заболевания. Новые эрозии появляются у 33% пациентов через 2 года. Схожие данные получены и в исследовании РАДИКАЛ [11, 12]. Результаты проведенного нами исследования в очередной раз подтверждают роль стандартных факторов риска в развитии РП: позитивность по РФ, АЦЦП, активность заболевания, большая скорость РП при начальных стадиях, большая частота РП на поздних стадиях РА.

Изменение уровня МК никогда не рассматривалось как возможный фактор риска РП у пациентов с РА. В литературе имеются данные, на основании которых можно предположить механизмы реализации негативного влияния МК на РП при РА.

### 1. НЕПОСРЕДСТВЕННОЕ УЧАСТИЕ МК В РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ И ДЕСТРУКЦИИ СУСТАВОВ

Мочевая кислота / кристаллы МУН в крови и тканях (в том числе в суставах) стимулируют продукцию провос-

Таблица 1. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с РА (n=464)

Table 1. Clinical and immunological characteristics of patients with RA (n=464)

Исследуемый показатель Study indicator	РА с ГУ / RA with HU (n=232)	РА без ГУ / RA without HU (n=232)
Женский пол / Female, n (%)	181 (78)	203 (87,5)
Мужской пол / Male, n (%)	51 (21,9)	29 (12,5)
Возраст на момент включения, лет / Age at inclusion, years, Me [Q25; Q75]	60 [53; 67]	58 [50,5; 65]
Длительность РА, мес. / RA course, months, Me [Q25; Q75]	36 [10; 96]	18,5 [7; 60]
Позитивность по РФ / RF-positivity, n (%)	137 (58,6)	113 (47,5)*
Позитивность по АЦЦП / CCPA-positivity, n (%)	107 (46,1)	103 (44,4)
Системные проявления РА / RA systemic manifestations, n (%)	34 (14,7)	29 (12,5)
Клиническая стадия РА / RA clinical stage, n (%):		
очень ранняя / very early	34 (14,7)	47 (20,3)
ранняя / early	36 (15,5)	42 (18,1)
развернутая / frank	20 (8,6)	33 (14,2)
поздняя / late	142 (61,2)	110 (47,4)
Рентгенологическая стадия / X-ray stage, n (%):		
I	92 (39,7)	94 (40,5)
II	58 (25)	61 (26,3)
III	74 (31,9)	64 (27,6)
IV	8 (3,4)	13 (5,6)
DAS28:		
до начала лечения / before the treatment initiation, M±SD	5,5±1,1	5,48±1,2
через 1 мес. на фоне лечения / after 1 month during treatment, M±SD	4,45±0,9	4,13±0,9
Δ, Me [Q25; Q75]	1,1 [0,7; 1,6]	1,2 [0,8; 1,7]
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h, M±SD	27,65±13,9	29,03±14,4
СРБ, мг/л / CRP, mg/L, Me [Q25; Q75]	14,1 [9; 25,3]	14 [9; 26,8]
МК, мкмоль/л / UA, μmol/L, M±SD	485,2±91,7	246,1±64,5
МК мочи, ммоль/л / UA in urine, μmol/L, Me [Q25; Q75]	1,7 [1,3; 2,3]	-
Клиренс МК, мл/мин / UA clearance, ml/min, Me [Q25; Q75]	4,8 [3,5; 6,3]	-
Суточная экскреция МК, ммоль/сут / Daily UA excretion, μmol/day, Me [Q25; Q75]	2,9 [2,3; 3,7]	-

Примечание. РФ — ревматоидный фактор, АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, «—» — не определяли, \* — достоверность различий между показателями  $p < 0,05$ .

Note. RF — rheumatoid factor; CCPA — cyclic citrullinated peptide antibodies; «—» — were not determined, \* — the reliability of differences between the indicators  $p < 0.05$ .

палительных цитокинов (либо выступая в качестве молекулы опасности, распознаются рецепторами распознавания образов (в частности, Toll-like рецепторами), на клетках врожденного иммунитета (выступающими в роли антиген-презентирующих клеток с последующей активацией клеток приобретенного иммунитета [13], либо активируя ее через систему внутриклеточной сигнализации [14]), что поддерживает активность заболевания и вызывает деструкцию суставов.

Так, в эксперименте был продемонстрирован дозозависимый эффект повышения продукции фактора некроза опухоли (ФНО) после воздействия на моноциты крови кристаллов МУН, а ФНО, в свою очередь, как известно, является одним из основных провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний, в частности РА [15]. Напротив, кристаллы пирофосфата кальция или гидроксипатита не стимулировали значительной продукции ФНО.

В другой работе *in vitro* изучали влияние кристаллов МУН, отдельно или в комбинации с ФНО или интерлейкином (ИЛ) 1β, на активацию фибробластов синовиальной оболочки (ФСО) у пациентов с РА и здоровых лиц [14]. Кристаллы МУН были способны значительно увеличивать высвобождение воспалительного цитокина ИЛ-6, хемокина CXCL8 и матриксной металлопротеиназы-1 из ФСО в обеих группах [14]. Синергический эффект наблюдался после комбинированной обработки кристаллами МУН и ФНО/ИЛ-1β. Высвобождение данных молекул, стимулируемых кристаллами МУН, регулируется внутриклеточной активацией внеклеточных сигнально-регулируемых киназных путей, а не митоген-активируемым протеинкиназным путем p38 [14].

## 2. ИНДУКЦИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

На конечных этапах синтеза МК у человека участвует КОР, которая имеет две формы — ксантиндегидрогеназную

**Таблица 2.** Лечение пациентов с РА  
**Table 2.** Treatment of patients with RA

Препарат Medicinal product	РА с ГУ / RA with HU (n=232)	РА без ГУ / RA without HU (n=232)
Метотрексат, мг/нед. / Methotrexate, mg/week, Me [Q25; Q75]	15 [10; 15]	12,5 [10; 15]
Метотрексат / Methotrexate, n (%)	181 (78)	194 (83,6)
Лефлюномид, мг/сут / Leflunomide, mg/day, Me [Q25; Q75]	20 [20; 20]	20 [20; 20]
Лефлюномид / Leflunomide, n (%)	14 (6)	14 (6)
Сульфасалазин, г/сут / Sulfasalazine, g/day, Me [Q25; Q75]	2 [2; 2]	1 [5; 2]
Сульфасалазин / Sulfasalazine, n (%)	9 (3,9)	6 (2,6)
Гидроксихлорохин, мг/сут / Hydroxychloroquine, mg/day, Me [Q25; Q75]	200 [200; 200]	200 [200; 200]
Гидроксихлорохин / Hydroxychloroquine, n (%)	20 (8,6)	7 (3)*
Преднизолон, мг/сут / Prednisolone, mg/day, Me [Q25; Q75]	10 [7,5; 10]	10 [5; 10]
Преднизолон, в/в, мг/введение / Prednisolone, IV, Me [Q25; Q75]	150 [90; 180]	120 [120; 150]
Метилпреднизолон в/в, мг/введение / Methylprednisolone, IV, mg/injection, Me [Q25; Q75]	250 [250; 500]	250 [250; 500]
Дексаметазон в/в, мг/введение / Dexamethasone, IV, mg/injection, Me [Q25; Q75]	8 [8; 16]	12 [8; 12]
Генно-инженерные биологические препараты / Genetically engineered biological drugs, n (%)	5 (2,16)	3 (1,29)

Примечание. \* — статистически значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ).

Note. \* — statistically significant differences between the groups ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 3.** Характеристика УСТ пациентов с РА и ГУ (n=73)  
**Table 3.** Characteristics of urate-lowering therapy in patients with RA and HU (n=73)

Исследуемый показатель Study indicator	РА и ГУ	
	с РП / with RP (n=58)	без РП / without RP (n=15)
Назначение диетотерапии / Prescription of diet therapy, n (%)	42 (72,4)	12 (80)
Достижение целевых уровней МК на фоне диетотерапии / Achievement of target UA levels during diet therapy, n (%)	16 (38,1)	1 (8,33)
Отсутствие достижения целевых уровней МК на фоне диетотерапии / Non-achievement of target UA levels during diet therapy, n (%)	11 (26,2)	2 (16,67)
Несоблюдение рекомендаций по диетотерапии / Non-compliance with dietary recommendations, n (%)	15 (35,7)	9 (75)
Аллопуринол / Allopurinol, n (%)	11 (18,97)	5 (33,33)
Доза аллопуринола, мг/сут / Allopurinol dose, mg/day, Me [Q25; Q75]	100 [100; 150]	100 [5; 100]
Достижение целевых уровней МК при приеме аллопуринола / Achievement of target UA levels during allopurinol intake, n (%)	3 (27,28)	4 (80)
Недостижение целевых уровней МК на фоне приема аллопуринола / Non-achievement of target UA levels during allopurinol intake, n (%)	7 (63,64)	1 (20)
Несоблюдение рекомендаций по приему аллопуринола / Non-compliance with the recommendations for allopurinol intake, n (%)	1 (9,08)	1 (20)

Примечание.  $p \geq 0,05$  для всех.

Note.  $p \geq 0,05$  for all.

(КДГ — окисляет гипоксантин до ксантина) и ксантиноксидазную (КО — окисляет ксантин до МК). КДГ может переходить в КО с образованием активных форм кислорода. И при синтезе МК высвобождаются свободные радикалы

(перекись водорода при двухэлектронном восстановлении кислорода или супероксид-анион ( $O_2^-$ ) при одноэлектронном восстановлении) [16]. Внеклеточная МК в основном играет роль антиоксиданта (однако при взаимодействии

**Таблица 4.** Параметры РП у пациентов с РА и наличием или отсутствием ГУ (n=110)**Table 4.** RP parameters in patients with RA and the presence / absence of HU (n=110)

Параметр Parameter	РА и ГУ / RA and HU (n=73)	РА без ГУ / RA without HU (n=37)
РП / RP, n (%)	58 (79,5)	23 (62,2)
<b>ССЦ суставов кистей / JSN of joints of the hands</b>		
<b>Число суставов / Number of joints, Me [Q25; Q75]</b>		
исходно / baseline	18 [18; 30]	18 [10; 30]
в динамике / during follow-up	30 [18; 30]*	30 [18; 30]
Δ	12 [12; 24]	12 [10; 20]
<b>ССЦ суставов стоп / JSN of joints of the feet</b>		
<b>Число суставов / Number of joints, Me [Q25; 75]</b>		
исходно / baseline	12 [2; 12]	12 [2; 12]
в динамике / during follow-up	12 [12; 12]*	12 [12; 12]
Δ	10 [10; 10]	6 [2; 10]*,**
<b>Эрозирование суставных поверхностей суставов кистей / Erosion of the articular surfaces of joints of the hands</b>		
<b>Число суставов / Number of joints, Me [Q25; Q75]</b>		
исходно / baseline	0 [0; 2]	0 [0; 3]
в динамике / during follow-up	2,5 [0; 13,5]**	3 [0; 10]*
Δ	11 [7; 21]	5,5 [2; 10]
<b>Эрозирование суставных поверхностей суставов стоп / Erosion of the articular surfaces of joints of the feet</b>		
<b>Число суставов / Number of joints, Me [Q25; Q75]</b>		
исходно / baseline	0 [0; 2]	0 [0; 3]
в динамике / during follow-up	2 [0; 6,5]**	2 [0; 3]
Δ	4 [2; 7]	2 [1; 4]
<b>Время, за которое было зафиксировано прогрессирование рентгенологической стадии по Штейнбрюкеры (n=110), лет / Radiographic progression time according to Steinbrocker (n=110), years, Me [Q25; Q75]</b>	3 [1; 4]	2 [1; 4]

**Примечание.** Здесь и в табл. 5: РП — рентгенологическое прогрессирование, ССЦ — сужение суставной щели.

\* — статистически значимые различия между исходным показателем и показателем в динамике ( $p < 0,05$ ), \*\* — статистически значимые различия между группами ( $p < 0,001$ ).

**Note.** Here and in table 5: RP — radiographic progression, JSN — joint space narrowing.

\* — statistically significant differences between the baseline indicator and the follow-up indicator ( $p < 0.05$ ), \*\* — statistically significant differences between groups ( $p < 0.001$ ).

с определенными молекулами, например миелопероксидазой, образуется урат-гидропероксид, проявляющий прооксидантные свойства), тогда как внутриклеточная МК проявляет исключительно прооксидантные свойства [17]. Так,  $O_2^-$  взаимодействует с оксидом азота (NO) с образованием пероксинитрита с прооксидантными свойствами, снижая доступность NO. Либо происходит блокада синтеза NO через воздействие  $O_2^-$  на систему внутриклеточной сигнализации с последующим нарушением вазодилатации и развитием эндотелиальной дисфункции и воспаления [18].

R. Wang et al. [19] показали, что воздействие кристаллами МУН на ФСО, полученные от пациентов с РА, индуцирует экспрессию молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, которые отвечают за адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке и последующую активацию эндотелия, сменяющуюся затем его дисфункцией.

С учетом имеющихся предпосылок представляются обоснованными выявленные нами закономерности, подтверждающие наличие более выраженного повреждения суставной ткани у пациентов с РА, имеющих ГУ, по сравнению с пациентами РА без ГУ. Более того, для пациентов с ГУ показаны выраженные взаимосвязи между уровнем МК и прогрессированием структурных повреждений суставов кистей стоп, в то время как у пациентов без ГУ подобные

взаимосвязи либо не выражены, либо слабы. Интересно, что сила взаимосвязи ГУ с прогрессированием суставных изменений сопоставима с выраженностью аналогичных взаимосвязей между прогрессированием и уровнем воспалительных маркеров (СРБ/СОЭ), что делает жизнеспособной гипотезу о том, что повышение уровня МК, даже при повышенной ее экскреции, является самостоятельным провоспалительным маркером.

Указанные утверждения делают закономерной необходимость включения низкопуриновой диеты и УСТ (например, Милурит®) в обязательный план лечения пациента с РА при условии наличия у него ГУ. Вместе с тем, по данным нашей работы, только 72,41–80% пациентов с ГУ была рекомендована диета, и не более 33% пациентов получали аллопуринол. Интересно, что пациенты без РП получали УСТ вдвое чаще, чем пациенты, продемонстрировавшие подобное прогрессирование. Из тех пациентов, которые демонстрировали РП, целевых уровней МК при приеме аллопуринола достигли только 27%, тогда как из тех, у кого РП не отмечено, целевых уровней достигли 80%. Подобные результаты свидетельствуют о тесных взаимосвязях между РП и обменом МК и о необходимости титрования дозы аллопуринола до целевого уровня для достижения положительного влияния нормализации уровня МК на РП при РА, а также



**Таблица 5.** Взаимосвязи РП и клинико-демографических характеристик пациентов с РА при наличии и отсутствии ГУ (n=110)**Table 5.** Association of RP and clinical and demographic characteristics of patients with RA and the presence / absence of HU (n=110)

Параметр 1 Parameter 1	Параметр 2 Parameter 2	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	
		у пациентов с РА и ГУ in patients with RA and HU	у пациентов с РА без ГУ in patients with RA without HU
<b>Демографические показатели и РП при РА / Demographic indicators and RP in RA</b>			
ССЩ суставов стоп исходно / Baseline value of the JSN of the feet	Возраст / Age	-	0,35
ССЩ суставов стоп в динамике JSN of joints of the feet during follow-up	Возраст / Age	0,3	0,34
ССЩ суставов кистей исходно Baseline value of the JSN of joints of the hands	Возраст / Age	0,3	-
ССЩ суставов стоп в динамике JSN of joints of the feet during follow-up	Длительность РА RA course	0,28	0,42
Увеличение относительно исходного ССЩ суставов кистей Increase relative to the baseline value of the JSN of joints of the hands	Длительность РА RA course	0,53	-
Эрозирование суставной поверхности суставов кистей исходно / Baseline value of the erosion of the articular surface of joints of the hands	Длительность РА RA course	0,28	-
Увеличение относительно исходного ССЩ суставов стоп Increase relative to the baseline value of the JSN of joints of the feet	Длительность РА RA course	0,54	-
<b>Взаимосвязь РП различной локализации / Association of RP of different localization</b>			
ССЩ суставов кистей исходно Baseline value of the JSN of joints of the hands	ССЩ суставов стоп исходно Baseline value of joints of the JSN of the feet	0,49	0,46
ССЩ суставов кистей в динамике JSN of joints of the hands during follow-up	ССЩ суставов стоп в динамике / JSN of joints of the feet during follow-up	0,61	0,61
ССЩ суставов кистей исходно Baseline value of the JSN of joints of the hands	ССЩ суставов стоп исходно Baseline value of the JSN of joints of the feet	0,61	0,58
ССЩ суставов кистей в динамике JSN of joints of the hands during follow-up	ССЩ суставов стоп в динамике / JSN of joints of the feet during follow-up	0,63	0,68
<b>Лабораторные показатели активности РА и РП / Laboratory indicators of RA and RP activity</b>			
ССЩ суставов стоп в динамике JSN of joints of the feet during follow-up	СОЭ / ESR	0,33	0,28
ССЩ суставов кистей в динамике JSN of joints of the hands during follow-up	СРБ / CRP	0,3	0,23
ССЩ суставов стоп исходно Baseline value of the JSN of joints of the feet	СРБ / CRP	0,3	0,25
ССЩ суставов стоп в динамике JSN of joints of the feet during follow-up	СРБ / CRP	0,3	-
Эрозирование суставных поверхностей суставов стоп исходно / Baseline value of the erosion of the articular surfaces of joints of the feet	СРБ / CRP	0,28	-
Эрозирование суставных поверхностей суставов стоп в динамике / Erosion of the articular surfaces of joints of the feet during follow-up	СРБ / CRP	0,3	-
Время РП / Radiographic progression time	DAS28 исходно Baseline value of DAS28	-	-0,51
Время РП / Radiographic progression time	DAS28 на фоне лечения DAS28 during therapy	-	-0,49

## Окончание таблицы 5

Table 5 (continued)

Параметр 1 Parameter 1	Параметр 2 Parameter 2	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	
		у пациентов с РА и ГУ in patients with RA and HU	у пациентов с РА без ГУ in patients with RA without HU
<b>Обмен МК и РП при РА / Association of UA and RP in RA</b>			
<b>ССЩ суставов стоп в динамике</b> JSN of joints of the feet during follow-up	<b>МК / UA</b>	0,33	-
<b>Увеличение относительно исходного ССЩ суставов стоп</b> Increase relative to the baseline value of the JSN of joints of the feet	<b>МК / UA</b>	-	0,5
<b>Увеличение относительно исходного эрозии суставных поверхностей суставов кистей</b> Increase relative to the baseline value of the erosion of the articular surfaces of joints of the hands	<b>МК / UA</b>	-	-0,32
<b>Увеличение относительно исходного эрозии суставных поверхностей суставов кистей</b> Increase relative to the baseline value of the erosion of the articular surfaces of joints of the hands	<b>МК мочи / UA in urine</b>	0,7	-
<b>Эрозирование суставных поверхностей суставов кистей исходно / Baseline value of the erosion of the articular surfaces of joints of the hands</b>	<b>Клиренс МК / UA clearance</b>	0,43	-
<b>Увеличение относительно исходного эрозии суставных поверхностей суставов кистей</b> Increase relative to the baseline value of the erosion of the articular surfaces of joints of the hands	<b>Суточная экскреция МК</b> Daily UA excretion	0,81	-
<b>Эрозирование суставных поверхностей суставов кистей исходно / Baseline value of the erosion of the articular surfaces of joints of the hands</b>	<b>Суточная экскреция МК</b> Daily UA excretion	0,42	-
<b>Эрозирование суставных поверхностей суставов стоп исходно / Baseline value of the erosion of the articular surfaces of joints of the feet</b>	<b>Суточная экскреция МК</b> Daily UA excretion	0,45	-
<b>Эрозирование суставных поверхностей суставов стоп на фоне лечения / Erosion of the articular surfaces of joints of the feet during therapy</b>	<b>Суточная экскреция МК</b> Daily UA excretion	0,51	-

**Примечание.** Все представленные взаимосвязи статистически значимы,  $p < 0,05$ . Коэффициенты корреляции, значимость которых не достигла уровня  $p < 0,05$ , не представлены («—»).

**Note.** All the presented associations are significant,  $p < 0.05$ . Correlation coefficients which significance has not reached the level of  $p < 0.05$  are not presented ("—").

о необходимости повышения приверженности пациентов с ГУ как диетотерапии, так и лекарственной УСТ. Тот факт, что пациенты без РП чаще достигают целевых уровней МК, косвенно может свидетельствовать о менее выраженных нарушениях пуринового обмена у данных пациентов.

К ограничениям настоящего исследования следует отнести его ретроспективный характер, небольшое количество пациентов, по которым представлены некоторые данные.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперурикемия у пациентов с РА ассоциирована с РП, что диктует необходимость проведения масштабных исследований для дальнейшего изучения механизмов повреждающего действия нарушений пуринового обмена на суставы и разработки адекватных подходов к своевременному выявлению и коррекции.

Предварительные данные свидетельствуют о том, что достижение целевых уровней МК на фоне диетотерапии и применения аллопуринола ассоциируется с отсутствием РП в подавляющем большинстве случаев, а недостижение целевого уровня МК, напротив, связано с РП при РА.

## Литература

1. Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Фонтуренко А.Ю. и др. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения ревматоидного артрита и гиперурикемии. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021;13(3):43–52. DOI: 10.17816/mechnikov80731.
2. Мазуров В.И., Башкинов Р.А., Гайдукова И.З., Фонтуренко А.Ю. Влияние бессимптомной гиперурикемии на коморбидные заболевания и возможности ее коррекции. РМЖ. 2021;7:24–30.
3. Hannawi S., AlSalmi I., Moller I., Naredo E. Uric acid is independent cardiovascular risk factor, as manifested by increased carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis patients. Clin Rheumatol. 2017;36(8):1897–1902. DOI: 10.1007/s10067-017-3737-z.

4. Hannawi S., Hannawi H., Alokaily F., Al Salmi I. Variables associated with subclinical atherosclerosis among rheumatoid arthritis patients of Gulf Cooperative Council countries. *Saudi Med J.* 2020;41(2):128–137. DOI: 10.15537/smj.2020.2.24900.
5. Dessein P.H., Joffe B.I., Veller M.G. et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(3):435–442. PMID: 15742434.
6. Allen R.E., Outhwaite J.M., Morris C.J., Blake D.R. Xanthine oxidoreductase is present in human synovium. *Ann Rheum Dis.* 1987;46(11):843–845. DOI: 10.1136/ard.46.11.843.
7. Gudbjörnsson B., Zak A., Niklasson F., Hällgren R. Hypoxanthine, xanthine, and urate in synovial fluid from patients with inflammatory arthritides. *Ann Rheum Dis.* 1991;50(10):669–672. DOI: 10.1136/ard.50.10.669.
8. Pekhliyanov D., Khadzhiev S. Correlation between blood levels of uric acid and calcium in rheumatoid arthritis and deforming polyosteoarthritis. *Revmatologiya (Mosk).* 1989;(2):12–15.
9. Luczak A., Knevel R., Huizinga T.W. et al. No impact of serum uric acid on the outcome of recent-onset arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1424–1425. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201027.
10. Смирнов А.В. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита. М.: ИМА-ПРЕСС; 2009.
11. Демидова Н.В. Взаимосвязь иммуногенетических и иммунологических маркеров и их влияние на активность заболевания и рентгенологическое прогрессирование у больных ранним ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2009;3:12–17.
12. Вакуленко О.Ю., Кричевская О.А., Эрдес Ш.Ф. Прогрессирование деструкции суставов у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2011;3:69–74. DOI: 10.14412/1995-4484-2011-575.
13. Ponticelli C., Podestà M.A., Moroni G. Hyperuricemia as a trigger of immune response in hypertension and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2020;98(5):1149–1159. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.056.
14. Chen D.P., Wong C.K., Tam L.S. et al. Activation of human fibroblast-like synoviocytes by uric acid crystals in rheumatoid arthritis. *Cell Mol Immunol.* 2011;8(6):469–478. DOI: 10.1038/cmi.2011.35.
15. Di Giovine F.S., Malawista S.E., Thornton E., Duff G.W. Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor alpha from human blood monocytes and synovial cells. Cytokine mRNA and protein kinetics, and cellular distribution. *J Clin Invest.* 1991;87(4):1375–1381. DOI: 10.1172/JCI115142.
16. Золотухин П.В., Чмыхало В.К., Макаренко М. С. и др. Положительный контур мочевой кислоты, гомоцистеина, Нох и Хог: нефрологические аспекты. *Нефрология.* 2014;18(5):16–22.
17. Gherghina M.E., Peride I., Tiglis M. et al. Uric Acid and Oxidative Stress-Relationship with Cardiovascular, Metabolic, and Renal Impairment. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3188. DOI: 10.3390/ijms23063188.
18. Hisatome I., Li P., Miake J. et al. Uric Acid as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease — Japanese Guideline on the Management of Asymptomatic Hyperuricemia. *Circ J.* 2021;85(2):130–138. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0406.
19. Wang R., Huang W., Liang X. Involvement of mitogen-activated protein kinases and peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  in monosodium urate crystal-induced vascular cell adhesion molecule 1 expression in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Int J Mol Med.* 2012;29(5):877–882. DOI: 10.3892/ijmm.2012.925.
- Gulf Cooperative Council countries. *Saudi Med J.* 2020;41(2):128–137. DOI: 10.15537/smj.2020.2.24900.
5. Dessein P.H., Joffe B.I., Veller M.G. et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(3):435–442. PMID: 15742434.
6. Allen R.E., Outhwaite J.M., Morris C.J., Blake D.R. Xanthine oxidoreductase is present in human synovium. *Ann Rheum Dis.* 1987;46(11):843–845. DOI: 10.1136/ard.46.11.843.
7. Gudbjörnsson B., Zak A., Niklasson F., Hällgren R. Hypoxanthine, xanthine, and urate in synovial fluid from patients with inflammatory arthritides. *Ann Rheum Dis.* 1991;50(10):669–672. DOI: 10.1136/ard.50.10.669.
8. Pekhliyanov D., Khadzhiev S. Correlation between blood levels of uric acid and calcium in rheumatoid arthritis and deforming polyosteoarthritis. *Revmatologiya (Mosk).* 1989;(2):12–15.
9. Luczak A., Knevel R., Huizinga T.W. et al. No impact of serum uric acid on the outcome of recent-onset arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1424–1425. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201027.
10. Smirnov A.V. Atlas of radiological diagnosis of rheumatoid arthritis. Moscow: IMA-PRESS; 2009 (in Russ.).
11. Demidova N.V. Relationship of immunogenetic and immunologic markers and their influence on disease activity and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(3):12–17 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2009-1307.
12. Vakulenko O.Yu., Krichevskaya O.A., Erdes S.F. Progression of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(3):69–74 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2011-575.
13. Ponticelli C., Podestà M.A., Moroni G. Hyperuricemia as a trigger of immune response in hypertension and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2020;98(5):1149–1159. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.056.
14. Chen D.P., Wong C.K., Tam L.S. et al. Activation of human fibroblast-like synoviocytes by uric acid crystals in rheumatoid arthritis. *Cell Mol Immunol.* 2011;8(6):469–478. DOI: 10.1038/cmi.2011.35.
15. Di Giovine F.S., Malawista S.E., Thornton E., Duff G.W. Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor alpha from human blood monocytes and synovial cells. Cytokine mRNA and protein kinetics, and cellular distribution. *J Clin Invest.* 1991;87(4):1375–1381. DOI: 10.1172/JCI115142.
16. Zolotukhin P.V., Chmykhalo V.K., Makarenko M.S. et al. Positive loop of uric acid, homocysteine, and NOX and XOR enzymes: implications in nephrology. *Nephrology.* 2014;18(5):16–22 (in Russ.).
17. Gherghina M.E., Peride I., Tiglis M. et al. Uric Acid and Oxidative Stress-Relationship with Cardiovascular, Metabolic, and Renal Impairment. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3188. DOI: 10.3390/ijms23063188.
18. Hisatome I., Li P., Miake J. et al. Uric Acid as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease — Japanese Guideline on the Management of Asymptomatic Hyperuricemia. *Circ J.* 2021;85(2):130–138. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0406.
19. Wang R., Huang W., Liang X. Involvement of mitogen-activated protein kinases and peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  in monosodium urate crystal-induced vascular cell adhesion molecule 1 expression in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Int J Mol Med.* 2012;29(5):877–882. DOI: 10.3892/ijmm.2012.925.

## References

1. Mazurov V.I., Gaydukova I.Z., Fonturenko A.Y. et al. Coexistent rheumatoid arthritis and hyperuricemia: clinical and immunological features. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2021;13(3):43–52 (in Russ.). DOI: 10.17816/mechnikov80731.
2. Mazurov V.I., Bashkinov R.A., Gaidukova I.Z., Fonturenko A.Yu. The effect of asymptomatic hyperuricemia on comorbidities and the possibility of its correction. *RMJ.* 2021;7:24–3 (in Russ.).
3. Hannawi S., AlSalmi I., Moller I., Naredo E. Uric acid is independent cardiovascular risk factor, as manifested by increased carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2017;36(8):1897–1902. DOI: 10.1007/s10067-017-3737-z.
4. Hannawi S., Hannawi H., Alokaily F., Al Salmi I. Variables associated with subclinical atherosclerosis among rheumatoid arthritis patients of

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Цинзерлинг Александра Юрьевна** — врач-ревматолог СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; ORCID iD 0000-0003-4860-0518.

**Мазуров Вадим Иванович** — д.м.н., академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор, руководитель центра аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; главный научный консультант, директор НИИ ревматологии и заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности

и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-0797-2051.

**Гайдукова Инна Зурабиевна** — д.м.н., профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0003-3500-7256.

**Башкинов Роман Андреевич** — врач-ревматолог СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0001-9344-1304.

**Петрова Марианна Семеновна** — к.м.н., заместитель главного врача, руководитель Городского клинического центра подагры СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0001-5261-6614.

**Инамова Оксана Владимировна** — к.м.н., главный врач СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; ассистент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0001-9126-3639.

**Гончар Николай Тимофеевич** — к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

**Контактная информация:** Гайдукова Инна Зурабиевна, e-mail: ubp1976@list.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 29.07.2022.

**Поступила после рецензирования** 23.08.2022.

**Принята в печать** 15.09.2022.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Alexandra Yu. Tsinslerling** — rheumatologist, Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4860-0518.

**Vadim I. Mazurov** — Dr. Sc. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Center of Autoimmune

Diseases, Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; Chief Scientific Consultant, Director of the Research Institute of Rheumatology, Head of the Department of Therapy, Rheumatology, Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0797-2051.

**Inna Z. Gaydukova** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Therapy, Rheumatology, Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3500-7256.

**Roman A. Bashkinov** — rheumatologist, Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; postgraduate student of the Department of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary Disability and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9344-1304.

**Marianna S. Petrova** — C. Sc. (Med.), Chief Medical Officer, Head of the City Clinical Center for Gout, Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary Disability and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5261-6614.

**Oksana V. Inamova** — C. Sc. (Med.), Chief Officer of Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; Head of the Research Institute of Rheumatology, Assistant Professor of the Department of Therapy, Rheumatology, Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9126-3639.

**Nikolay T. Gonchar** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Public Health, Economics and Healthcare Management, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation.

**Contact information:** Inna Z. Gaydukova, e-mail: ubp1976@list.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received** 29.07.2022.

**Revised** 23.08.2022.

**Accepted** 15.09.2022.



# ЕВРОПЕЙСКИЙ АЛЛОПУРИНОЛ С ПОКАЗАНИЕМ «ВСЕ ВИДЫ ГИПЕРУРИКЕМИИ»<sup>1</sup>

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ГИПЕРУРИКЕМИИ<sup>2</sup>

Пациенты с АГ<sup>2</sup>

ЦУ МК:  
не выше **360**  
мкмоль/л

Пациенты с АГ  
и высоким ССР<sup>2</sup>

ЦУ МК:  
не выше **300**  
мкмоль/л



С инструкцией по медицинскому применению Милурит® и дополнительной информацией о проблеме гиперурикемии можно ознакомиться по ссылке:

ЦУ – целевые уровни, АГ – артериальная гипертензия, ССР – сердечно-сосудистый риск, МК – мочевая кислота.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милурит® (таблетки), Регистрационное удостоверение ЛП-№(000082)-(РГ-РУ) от 14.10.2020. Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по мед. применению.

2. Чазова И.Е. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16. – № 4. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190486.

ООО «ЭГИС-РУС»

Россия, 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д. 19, блок В, этаж 13

Телефон: +7 (495) 363-39-66; Факс: +7 (495) 789-66-31

E-mail: moscow@egis.ru, www: ru.egis.health



Посвящается 80-летию со дня рождения Ю.Б. Белоусова

17

# НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ  
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 12–14 ОКТЯБРЯ 2022

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
ВЫСТАВОЧНЫЙ  
ЦЕНТР  
«КРОКУС ЭКСПО»



КРОКУС ЭКСПО

Зарегистрироваться на сайте [congress.rnmot.ru](http://congress.rnmot.ru)

Конгресс-оператор:



000 «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1  
Телефон: +7 (495) 419-08-68  
Электронная почта: [info@kstgroup.ru](mailto:info@kstgroup.ru)



DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-480-485

## Хондропротективная терапия остеоартрита: дань традиции или доказанная необходимость?

И.В. Егоров

АНО «ИИСТ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Изучение не только клеточных, но и молекулярных особенностей остеоартрита (ОА) показывает, что, хотя ключевым признаком заболевания является прогрессирующая потеря хряща, сегодня оно рассматривается как спектр состояний, обуславливающих поражение всех тканей суставов. В основе болезни лежат особые тканевые механизмы: некоторые из них уникальны для отдельной ткани, а некоторые — общие для многих тканей и суставов. Недавние исследования позволили определить отдельные подтипы ОА в зависимости от того, патологическими изменениями какой именно ткани преимущественно обусловлено его развитие: костной ткани, суставного хряща, воспалением или изменениями синовиальной оболочки. Поэтому и хондропротекция требует целостного подхода, стратификации групп пациентов и достижения соответствующих им конечных целей. С учетом терапевтического опыта прошлого (в том числе и неудачного) необходима разработка лекарств с использованием современных технологий и новейших знаний. Главной целью хондропротекции является предоставление правильного лечения нужному пациенту в нужное время. Несмотря на обилие новых технологий и фармакологических разработок, в качестве предпочтительного лечения на начальной стадии ОА европейские эксперты по-прежнему рекомендуют сочетание хондроитина сульфата и глюкозамина.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хондропротекция, остеоартрит, стратегия лечения, разработка лекарств, хондроитин сульфат, глюкозамин.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Егоров И.В. Хондропротективная терапия остеоартрита: дань традиции или доказанная необходимость? РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(8):480–485. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-480-485.

## Chondroprotective therapy of osteoarthritis: a tribute to tradition or a proven necessity?

I.V. Egorov

Institute of Integrative Family Therapy, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

The study of cellular and molecular patterns of osteoarthritis (OA) shows that, since the key sign of the disease is progressive cartilage loss, today it is considered as a spectrum of conditions affecting all joint tissues. The disease is based on special tissue mechanisms: some of them are unique to a single tissue, and some are common to several tissues and joints. Recent studies allowed to identify individual subtypes of OA, depending on the development of pathological changes in certain tissue: bone tissue, articular cartilage, inflammation or changes in the synovial membrane. Therefore, chondroprotection requires a holistic approach, stratification of patient groups and achievement of their respective final goals. Given the past therapeutic experience (including unsuccessful), it is necessary to develop medicinal products using modern technologies and the latest knowledge. The main aim of chondroprotection is to provide the suitable treatment to the appropriate patient at the right time. Despite the abundance of new technologies and pharmacological developments, European experts still recommend a combination of chondroitin sulfate and glucosamine as the treatment of choice at the initial stage of OA.

**KEYWORDS:** chondroprotection, osteoarthritis, treatment tactics, development of medicinal products, chondroitin sulfate, glucosamine.

**FOR CITATION:** Egorov I.V. Chondroprotective therapy of osteoarthritis: a tribute to tradition or a proven necessity? Russian Medical Inquiry. 2022;6(8):480–485 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-480-485.

### ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — очень распространенное заболевание, которое часто становится причиной инвалидизации. Так, только в США ОА страдает 30,8 млн человек [1]. Впервые процесс разрушения суставного хряща при ОА в общих чертах описал Джованни Батиста Морганьи в 1741 г. [2]. На сегодняшний день ключевым методом диагностики ОА остается рентгенологическое измерение степени потери хрящевой ткани [3]. Следовательно, именно хондропротекция остается в фокусе внимания при назначении лечения пациентам с ОА.

Действие хондропротективных препаратов (ХП) обычно нацелено на структурные изменения, характерные для этого заболевания: они ингибируют факторы разрушения хряща или стимулируют продукцию хрящевой ткани; эти эффекты могут сопровождаться влиянием на клинические симптомы или не сопровождаться. На ведение пациентов с ОА в рамках системы здравоохранения в США ежегодно уходит около 81 млрд долларов [4], для России соответствующие данные не представлены. Однако эффективных средств для предотвращения связанных с ОА поражений до сих пор не найдено. Поэтому значи-

тельная часть этих расходов приходится на приобретение лекарственных средств, влияющих на боль, а не на структурные изменения сустава. По мере постоянного прогрессирования ОА эндопротезирование суставов становится единственным достаточно результативным методом лечения. Однако замена сустава ни в коем случае не может считаться панацеей.

В течение длительного времени ОА рассматривали как структурное заболевание износа. Ключевыми симптомами ОА являются боль и нестабильность сустава. При рентгенографии определяется сужение суставной щели, признанное основным клиническим признаком заболевания. Наряду с деградацией хряща происходит формирование остеофитов и ремоделирование костной ткани, что приводит к поражению костного мозга и остеосклерозу [5]. Для ОА также типичны синовит, поражение менисков и изменение уровней воспалительных медиаторов в синовиальной жидкости. В настоящее время ОА все чаще рассматривают как системное заболевание всех суставов [6], однако характер вовлечения тканей в патологический процесс при ОА остается не в полной мере объяснимым, и хрящ может являться не единственным местом, в котором запускаются патологические процессы, характерные для ОА.

Хондропротекция предлагает профилактические стратегии, которые могут замедлить прогрессирование структурного заболевания суставов и утрату их функции, а также снизить выраженность болевого синдрома путем воздействия на сигнальные пути воспаления. Однако для успеха таких стратегий требуется целостный рациональный подход, обеспечивающий целенаправленное воздействие на патофизиологию ОА на уровне всех тканей сустава.

## «СТАРЫЕ» И НОВЕЙШИЕ МИШЕНИ ХОНДРОПРОТЕКЦИИ

В последнее десятилетие сохраняется запрос на создание эффективных ХП. Последние клинические исследования нацелены на изучение лекарственных средств, оказывающих целевое воздействие на воспалительные цитокины, сигнальные медиаторы, процессы клеточного старения и боль. Впрочем, далеко не всегда результаты этих исследований положительны. Так, в ходе недавних клинических исследований моноклональные антитела к провоспалительным медиаторам, таким как интерлейкин (ИЛ) 1 и фактор некроза опухоли, обнаружили свою неэффективность при ОА. Предварительный анализ результатов недавнего исследования CANTOS показал, что препарат на основе антител к ИЛ-1 не способствовал снижению частоты оперативных вмешательств по эндопротезированию суставов у пациентов с наличием в анамнезе инфаркта миокарда [7]. В обзоре [8] авторами была высказана гипотеза о том, что ингибирование ИЛ-1 может оказаться неэффективным на поздних стадиях ОА; пациенты с заболеванием на ранних стадиях или сопутствующей патологией, связанной с системным воспалением, могут в большей степени отвечать на такое лечение.

Процесс старения является еще одной очевидной мишенью при ОА и других возрастных заболеваниях. Стареющие клетки становятся устойчивыми к апоптозу и секретируют воспалительные и катаболические медиаторы, включая ИЛ-1, -6 и матриксную металлопротеиназу-3. На экспериментальных моделях ОА у мышей было показано, что ста-

рые клетки накапливаются в синовиальной и хрящевой ткани. Результаты клинического исследования I фазы показали, что низкомолекулярное вещество UBX0101 уменьшало боль в суставах и улучшало функцию у пациентов с ОА при удовлетворительной безопасности и переносимости, однако клинические исследования II фазы не подтвердили свойства UBX0101 при ОА [9].

Кроме того, особое внимание уделяется изучению возможности расширения целевого назначения пациентам с ОА уже известных лекарственных средств (например, препаратов, которые сегодня применяются при остеопорозе). Эти препараты могут потенциально использоваться и при определенных подтипах ОА, поскольку остеопороз и ОА имеют общие черты в плане вовлечения в патологический процесс костной ткани [10]. Хотя такое репозиционирование препаратов для лечения остеопороза демонстрирует обнадеживающие результаты при доклиническом тестировании на моделях ОА, клинические исследования при ОА на поздних стадиях (такие как многочисленные исследования III фазы оценки кальцитонина) пока не показали очевидных преимуществ [11].

Галканезумаб — моноклональное антитело против пептида, кодируемого геном кальцитонина, также выявило свою неэффективность в ходе исследования II фазы, поскольку не уменьшало выраженность признаков или симптомов ОА коленного сустава [12].

Многие годы в качестве базисной терапии ОА используют симптом-модифицирующие медленнодействующие препараты (SYSADOA), в частности хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамин (ГА), являющиеся природными экстрактивными соединениями [13, 14]. Именно они рекомендованы в алгоритме Европейского общества клинических и экономических аспектов остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (ESCEO) и Европейской лиги против ревматизма (EULAR) в качестве предпочтительного лечения на начальной стадии ОА коленного и тазобедренного суставов, суставов кисти [15–17].

В нескольких клинических исследованиях сообщалось об эффективности ХС и ГА в замедлении повреждения суставов, уменьшении боли и улучшении подвижности суставов у пациентов с ОА [18]. В отличие от НПВП, препараты ХС и/или ГА способны задерживать прогрессирование патологических процессов и даже обращать вспять морфологические изменения в структуре сустава [19].

Также продолжают активные исследования хирургических стратегий и клеточной терапии.

## СТРАТИФИКАЦИЯ — УТОЧНЕНИЕ И ДЕТАЛИЗАЦИЯ ПОДТИПОВ ОА

Анализ литературы показал, что в дизайне даже самых современных клинических и лабораторных исследований разные подтипы заболевания, к сожалению, не рассматриваются.

Важность стратификации болезни наилучшим образом продемонстрирована в онкологии, где использование молекулярной информации для прогнозирования течения и выбора оптимальной терапевтической стратегии стало первым шагом к персонализированной терапии [20]. Чтобы использовать такой подход к хондропротекции при ОА, следует рассмотреть ключевые характеристики, по которым можно стратифицировать пациентов.



## КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ

Первым шагом к классификации ОА является определение характеристик пораженных суставов. Есть несколько исследований, в которых были обнаружены паттерны ответа на хондропротективную терапию. У лиц с выраженной потерей хряща снижена вероятность уменьшения боли после внутрисуставной инъекции стероидов [21]. Ранелат стронция оказался более эффективным в качестве ХП, если экстррузия мениска сочеталась с поражением костного вещества. Между тем торможение потери хряща на фоне применения ранелата стронция было более эффективным у пациентов с сочетанием экстррузии мениска и поражений костного вещества, чем у лиц только с экстррузией мениска [22]. Остеофиты и синовит также могут выступать предикторами скорости структурного прогрессирования [23], влияя как на прогноз, так и на стратегию хондропротективной терапии. Потенциальные предикторы структурного прогрессирования включают боль, скованность, поражение костного мозга [24].

## ФАКТОРЫ РИСКА

Факторы риска ОА (включая возраст, пол и травмы) могут указывать на основополагающий механизм развития заболевания. Возраст ассоциируется с воспалением и процессами старения тканей и выступает предиктором уменьшения болевого синдрома после внутрисуставного введения кортикостероидов у пациентов с ОА коленного сустава [25]. Механизмы, лежащие в основе формирования боли, отличаются у женщин и мужчин; как следствие, пол может выступать тем фактором, который модулирует механизмы поражения хрящевой ткани. Молодые мужчины реже нуждаются в эндопротезировании суставов [26], а гендерные различия вносят свой вклад в развитие и тяжесть течения ОА [27]. Хотя влияние факторов риска ОА на эффективность фармакологической хондропротекции изучалось лишь в незначительном количестве исследований, есть доказательства того, что прогресс ОА замедляется у женщин в постменопаузальном возрасте, получающих заместительную гормональную терапию [28, 29]. Сопутствующие заболевания (включая ожирение, сахарный диабет и метаболический синдром) являются дополнительными факторами развития ОА с клинически связанными состояниями (например, гиперхолестеринемией), которые ассоциируются с генерализованным ОА [30]. Образ жизни, рацион питания и изменения микробиома также могут влиять на дебют и прогрессирование ОА [31].

Нагрузки на сустав и травмы оказывают достоверное влияние на развитие ОА. Как ни удивительно, но медленная скорость ходьбы ассоциирована с большим риском поражения хрящевой ткани у пациентов с ОА коленного сустава [32]. Спортивные травмы колена достоверно увеличивают вероятность эндопротезирования коленного сустава [33]. Эти факторы оказывают значительное влияние на потребности в терапевтической хондропротекции, определяя ту группу пациентов, в которой следует проводить приоритетные исследования по оценке ХП [34].

Между тем факторы риска сами по себе, хотя и важны для клинической манифестации ОА, не являются адекватными инструментами для надежного прогнозирования развития и течения этого заболевания. Ключевым

преимуществом стратификации пациентов с ОА на основе имеющихся клинических факторов (боль, функциональные тесты, результаты визуализирующих исследований) является доступность этих данных: для их выявления не нужно проводить инвазивные исследования, они легко обнаруживаются клинически.

Рассматривая сроки начала применения ХП и идентификацию механизмов заболевания, следует отметить, что пациенты часто не обращаются в клиники за помощью, пока у них не сформируется поздняя стадия заболевания с болевым синдромом и существенным нарушением функции. Действительно, структурные изменения при ОА не всегда коррелируют друг с другом или с симптомами. Пациенты могут страдать от выраженного болевого синдрома при наличии только ограниченных рентгенологических признаков ОА или иметь позднюю рентгенологическую стадию заболевания при слабовыраженном болевом синдроме. Однако может возникать перекрест между поражением хряща и болью; при этом некоторые стратегии анальгезии (например, применение кортикостероидов) могут прямым или косвенным путем приводить к потере хряща [35, 36].

В основе ОА лежат особые тканевые механизмы: некоторые из них уникальны для отдельной ткани, а некоторые являются общими для многих тканей и суставов. Недавние исследования позволили определить отдельные подтипы ОА в зависимости от того, патологическими изменениями какой именно ткани преимущественно обусловлено его развитие: костной ткани, суставного хряща, воспалением или изменениями синовиальной оболочки [37]. Представляется логичным дополнить этот принцип выделения подтипов ОА и оценить вклад в его развитие жировой подушки сустава и синовиальной жидкости, а также мениска, мышц, сухожилий и связок [38]. Вклад каждой суставной ткани в повреждение хряща будет различным у разных пациентов, что в итоге определит один из клинических подтипов ОА.

## ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПОДОПЛЕКА

Остеоартрит имеет сложную полигенную архитектуру с многочисленными аллелями, действующими согласованно как на увеличение, так и на уменьшение риска заболевания и дифференцировки определенных его подтипов. Это было продемонстрировано путем идентификации новых локусов генетического риска, не перекрещивающихся между собой, при ОА тазобедренного (17 151 пациент) и коленного (23 877 пациентов) суставов [39]. Дальнейший полногеномный анализ данных из Биобанка Великобритании (UK Biobank) идентифицировал 15 новых локусов для ОА тазобедренного сустава, 7 — для ОА коленного сустава и 6 — общих для ОА коленного и тазобедренного суставов [40]. Ряд локусов были расположены в пределах генов, участвующих в развитии хряща или поддержании его гомеостаза (*COL11A1*, *COL11A2*, *FGFR3*, *GDF5*, *TGFB1*, *IL11*). Локусы генетической предрасположенности продемонстрировали наличие связи между характером поражения хряща и особенностями фенотипа, включая ожирение, минеральную плотность костной ткани и возраст на момент рождения первого живого ребенка (у женщин). Более того, ассоциированные с ОА локусы функционально воздействовали на окружающие гены, изменяя их экспрессию в пораженном хряще по сравнению с таковой в интактном хряще.

## Возможности хондропротекции в широкой амбулаторной практике

Многие перспективные потенциальные хондропротекторы завершили доклинические исследования и клинические исследования ранней фазы, но большинство из них оказались неэффективными в ходе клинических исследований III фазы. Возможно, это обусловлено гетерогенностью популяционных эндотипов пациентов или дизайном исследований, направленным на изучение возможностей препарата у пациентов с поздними стадиями ОА. Отбор пациентов для участия в исследованиях требует использования валидированных критериев включения, в том числе клинических маркеров, факторов риска и подтипов заболевания с целью идентификации лиц, которые с наибольшей вероятностью будут отвечать на лечение. Идентификация у пациентов факторов, ассоциированных со склонностью к ОА или являющихся маркерами раннего ОА, является первым шагом в отборе групп пациентов в рамках эффективного терапевтического «окна» для раннего фармакологического вмешательства — вероятнее всего, еще до поражения сустава, нарушения его функции или возникновения крайне выраженного болевого синдрома.

Ввиду чрезвычайно высокой распространенности ОА в популяции таргетирование препарата даже на относительно небольшую подгруппу пациентов будет способно изменить жизнь миллионов людей. Однако на данный момент единственным методом хондропротекции в широкой практике может служить применение комбинированных препаратов, включающих ХС и ГА. Они положительно влияют на обмен в хрящевой ткани, способствуя замедлению прогрессирования остеохондроза и спондилоартроза, повышают гидрофильность межпозвоночного диска, оказывают отсроченное противовоспалительное и обезболивающее действие. Их применение безопасно и не вызывает заметных побочных явлений, что свидетельствует об их хорошей переносимости [41].

Хондроитина сульфат — главный компонент экстрацеллюлярного матрикса многих тканей, включая хрящ, кожу, связки и сухожилия. По химической структуре ХС является сульфатированным глюкозаминогликаном с молекулярной массой 14 000 Да, выделенным из хрящей птиц и крупного рогатого скота. Его молекула представлена длинными полисахаридными цепями, состоящими из повторяющихся соединений дисахарида N-ацетилгалактозамина и глюконовой кислоты. ХС участвует в построении хрящевой ткани, снижает активность ферментов, разрушающих суставной хрящ, уменьшает болевой синдром в суставах.

Глюкозамин участвует в биосинтезе компонентов хряща (протеогликанов и гиалуроновой кислоты), подавляет образование свободных радикалов и ферментов, повреждающих хрящевую ткань (фосфолипазы и коллагеназы). Относясь к природным аминокислотам, ГА является субстратом для построения суставного хряща. Источником его получения служит хитин, выделенный из панциря ракообразных. ГА синтезируется в организме в виде глюкозамин-6-фосфата. В синовиальных суставах используется для биосинтеза гликолипидов, гликопротеинов, глюкозаминогликанов (мукополисахаридов), гиалуроната и протеогликанов. ГА играет немаловажную роль в формировании хряща, связок, сухожилий, синовиальной жидкости, кожи, костей, ногтей, сердечных клапанов и кровеносных сосудов.

Рекомендуемые суточные дозы ХС составляют 800–1200 мг, а суточные дозы ГА — 1250–1500 мг. Многим врачам хорошо известен комбинированный препарат Артра® (содержит 500 мг ХС и 500 мг глюкозамина гидрохлорида) [42], давно ставший «золотым стандартом» в терапии ранних стадий ОА.

В недавно проведенном большом исследовании MOVES было показано, что комбинация фиксированных доз ХС и ГА имеет сравнимую с целекоксибом эффективность в уменьшении боли (от умеренной до сильной) у пациентов с ОА коленного сустава после 6 мес. лечения [43]. Уменьшение боли было как клинически важным, так и статистически значимым (уменьшение на 50% в обеих группах). Также регрессировала скованность (на 46,9% при применении комбинации ХС + ГА против 49,2% при применении целекоксиба) и улучшилась функция (45,5% против 46,4% соответственно). Другие клинические симптомы, такие как отек или выпот, уменьшились в одинаковой степени в обеих группах, а частота обращения за неотложной помощью не отличалась. Хотя настоящие результаты согласуются с данными других исследований обсуждаемой комбинации [44] и целекоксиба при ОА коленного сустава в той же дозе, прямые сравнения ограничены различиями в дизайне исследований и лекарственных формах. Единственным рандомизированным двойным слепым исследованием, позволяющим сравнить комбинацию ХС + ГА с целекоксибом, было исследование GAIT [45]. Данные об эффективности и безопасности в исследовании MOVES согласуются с данными по GAIT у пациентов с сильной болью в колене.

В настоящее время на рынке представлено большое количество биологически активных добавок (БАД) к пище. Было проанализировано качество 10 БАД на основе ХС и ГА, поступающих в продажу в европейских странах, и проведено их сравнение с фармацевтическим ХС [46]. Результаты показали, что большинство из них не полностью соответствуют описаниям, приведенным на этикетках, поскольку имеют более низкое содержание ХС и ГА. С другой стороны, лекарственные препараты были одинаковыми по чистоте и количеству активного вещества. Их назначение вызвало положительные эффекты на нескольких уровнях в трех моделях первичных клеток человека (назальные хондроциты, суставные хондроциты, синовиоциты), протестированных *in vitro*. Напротив, меньшинство проанализированных БАД было способно поддерживать жизнеспособность клеток и уменьшать воспаление. Эти результаты могут расширить знания исследователей и помочь в интерпретации результатов клинических исследований. В целом на основании этих данных только небольшой процент БАД, содержащих ХС, может иметь биологические свойства, сходные с ХС фармацевтической чистоты, тогда как большинство из них имеют неопределенное качество с сомнительными эффективностью и безопасностью при лечении ОА.

В состав Артра® МСМ входит метилсульфонилметан (МСМ) — органическое серосодержащее соединение (34% органической серы). МСМ входит в состав многих эндогенных белков (в том числе белков соединительной ткани: коллагена, эластина, кератина), гормонов и других метаболически активных соединений. МСМ оказывает противовоспалительное и обезболивающее действие. Несколько лет назад завершилось двойное слепое рандомизированное клиническое исследование [47], в котором 147 пациентов с ОА коленного сустава I–II степени по Келлгрену — Лоу-

ренсу были распределены на 3 группы: 1-я (ХС + ГА) (n=49) получала 1500 мг ГА + 1200 мг ХС + 500 мг сахарумлактиса; 2-я (ХС + ГА + МСМ) (n=50) — 1500 мг ГА + 1200 мг ХС + 500 мг МСМ; 3-я (плацебо) (n=48) — 3 соответствующие капсулы сахарумлактиса. Препараты давали 1 р/сут в течение 3 мес. подряд. Оценку по ВАШ и WOMAC проводили до лечения, на 4, 8 и 12-й неделе после лечения. При сравнении показателей на разных сроках отличия результатов 2-й группы были признаны статистически значимыми по шкале WOMAC (p=0,01) и по ВАШ (p<0,001). При сравнении разницы в баллах на разных сроках наблюдения оценка WOMAC достоверно различалась между 1-й и 2-й группами и группой, получавшей плацебо, на 4-й неделе (p=0,049) и 12-й неделе (p=0,01). Кроме того, оценка по ВАШ также показала значительную разницу между группами на 8-й неделе (p=0,006) и 12-й неделе (p<0,001). Как и в ряде других исследований, тройная комбинация продемонстрировала клиническую эффективность у пациентов с ОА коленного сустава I–II стадии по Келлгрону — Лоуренсу.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия ОА — длительный, практически пожизненный процесс, и особое внимание следует уделять не только эффективности купирования болевого синдрома, но и безопасности применения препаратов. Другим важным моментом является предотвращение дальнейшего развития заболевания, принятие мер, направленных на структурное и функциональное восстановление. Препараты SYSADOA сочетают в себе все нужные качества для длительного восстановительного лечения. Вне обострения рекомендуется монотерапия SYSADOA. При обострении процесса и выраженном болевом синдроме рекомендуется комбинирование SYSADOA с НПВП, так как анальгетическое действие последних развивается гораздо быстрее. Совместное применение позволяет снизить дозу НПВП и тем самым предотвратить ряд нежелательных побочных эффектов.

Накоплена достаточная доказательная база, свидетельствующая об эффективности SYSADOA и о необходимости их применения в плане долгосрочного лечения и профилактики развития ОА. Они способны влиять на метаболизм костной и хрящевой ткани и стимулировать ее регенерацию. Безопасность применения препаратов группы SYSADOA, в частности ХС и ГА, доказана в ряде исследований у пациентов с ОА и другими воспалительно-дегенеративными заболеваниями. ▲

## Литература / References

- Cisternas M.G., Murphy L., Sacks J.J. et al. Alternative Methods for Defining Osteoarthritis and the Impact on Estimating Prevalence in a US Population-Based Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(5):574–580. DOI: 10.1002/acr.22721.
- Benedek T.G. A history of the understanding of cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(3):203–209. DOI: 10.1016/j.joca.2005.08.014.
- Bekkers J.E., Creemers L.B., Dhert W.J., Saris D.B. Diagnostic Modalities for Diseased Articular Cartilage-From Defect to Degeneration: A Review. *Cartilage*. 2010;1(3):157–164. DOI: 10.1177/1947603510364539.
- Biener A.I., Decker S.L., Rohde F. Source of Increased Health Care Spending in the United States. *JAMA*. 2019;321(12):1147. DOI: 10.1001/jama.2019.0679.
- Mathiessen A., Slatkowsky-Christensen B., Kvien T.K. et al. Ultrasound-detected osteophytes predict the development of radiographic and clinical features of hand osteoarthritis in the same finger joints 5 years later. *RMD Open*. 2017;3(2):e000505. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000505.
- Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1697–1707. DOI: 10.1002/art.34453.
- Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T. et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119–1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.
- Chevalier X., Eymard F. Anti-IL-1 for the treatment of OA: dead or alive? *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(4):191–192. DOI: 10.1038/s41584-019-0185-y.
- Zhang X.X., He S.H., Liang X. et al. Aging, Cell Senescence, the Pathogenesis and Targeted Therapies of Osteoarthritis. *Front Pharmacol*. 2021;12:728100. DOI: 10.3389/fphar.2021.728100.
- Geusens P.P., van den Bergh J.P. Osteoporosis and osteoarthritis: shared mechanisms and epidemiology. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(2):97–103. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000256.
- Karsdal M.A., Byrjalsen I., Alexandersen P. et al. Treatment of symptomatic knee osteoarthritis with oral salmon calcitonin: results from two phase 3 trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(4):532–543. DOI: 10.1016/j.joca.2014.12.019.
- Jin Y., Smith C., Monteith D. et al. CGRP blockade by galcanezumab was not associated with reductions in signs and symptoms of knee osteoarthritis in a randomized clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(12):1609–1618. DOI: 10.1016/j.joca.2018.08.019.
- Agiba A.M. Nutraceutical formulations containing glucosamine and chondroitin sulphate in the treatment of osteoarthritis: emphasis on clinical efficacy and formulation challenges. *Int J Curr Pharm Res*. 2017;9(2):1–7. DOI: 10.22159/ijcpr.2017v9i2.17380.
- Hochberg M., Chevalier X., Henrotin Y. et al. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(3):259–267. DOI: 10.1185/03007995.2012.
- Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1145–1155. DOI: 10.1136/ard.2003.011742.
- Zhang W., Doherty M., Arden N. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):669–681. DOI: 10.1136/ard.2004.028886.
- Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F. et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):547–556. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
- Davies P.S., Graham S.M., MacFarlane R.J. et al. Disease-modifying osteoarthritis drugs: in vitro and in vivo data on the development of DMOADs under investigation. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22(4):423–441. DOI: 10.1517/13543784.2013.770837.
- Russnes H.G., Lingjærde O.C., Børresen-Dale A.L., Caldas C. Breast Cancer Molecular Stratification: From Intrinsic Subtypes to Integrative Clusters. *Am J Pathol*. 2017;187(10):2152–2162. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.04.022.
- Maricar N., Parkes M.J., Callaghan M.J. et al. Structural predictors of response to intra-articular steroid injection in symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):88. DOI: 10.1186/s13075-017-1292-2.
- Roubille C., Martel-Pelletier J., Raynaud J.P. et al. Meniscal extrusion promotes knee osteoarthritis structural progression: protective effect of strontium ranelate treatment in a phase III clinical trial. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):82. DOI: 10.1186/s13075-015-0579-4.
- Haugen I.K., Slatkowsky-Christensen B., Bøyesen P. et al. MRI findings predict radiographic progression and development of erosions in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):117–123. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205949.

24. Roemer F.W., Kwok C.K., Fujii T. et al. From early radiographic knee osteoarthritis to joint arthroplasty: determinants of structural progression and symptoms. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(12):1778–1786. DOI: 10.1002/acr.23545.
25. Fatimah N., Salim B., Raja E.U., Nasim A. Predictors of response to intra-articular steroid injections in patients with osteoarthritis of the knee joint. *Clin Rheumatol*. 2016;35(10):2541–2547. DOI: 10.1007/s10067-016-3365-z.
26. Collins J.E., Deshpande B.R., Katz J.N., Losina E. Race- and Sex-Specific Incidence Rates and Predictors of Total Knee Arthroplasty: Seven-Year Data From the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(7):965–973. DOI: 10.1002/acr.22771.
27. Løgerstedt D.S., Zeni J.Jr., Snyder-Mackler L. Sex differences in patients with different stages of knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(12):2376–2381. DOI: 10.1016/j.apmr.2014.07.414.
28. Roman-Blas J.A., Castañeda S., Largo R., Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):241. DOI: 10.1186/ar2791.
29. Jung J.H., Bang C.H., Song G.G. et al. Knee osteoarthritis and menopausal hormone therapy in postmenopausal women: a nationwide cross-sectional study. *Menopause*. 2018;26(6):598–602. DOI: 10.1097/GME.
30. Sun M.M., Beier F., Ratneswaran A. Nuclear receptors as potential drug targets in osteoarthritis. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;40:81–86. DOI: 10.1016/j.coph.2018.03.008.
31. Schott E.M., Farnsworth C.W., Grier A. et al. Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity. *JCI Insight*. 2018;3(8):e95997. DOI: 10.1172/jci.insight.95997.
32. Hart H.F., Gross K.D., Crossley K.M. et al. Is step rate associated with worsening of patellofemoral and tibiofemoral joint osteoarthritis in women and men? The multicenter osteoarthritis study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(1):107–113. DOI: 10.1002/acr.23864.
33. Ackerman I.N., Bohensky M.A., Kemp J.L., de Steiger R. Likelihood of knee replacement surgery up to 15 years after sports injury: a population-level data linkage study. *J Sci Med Sport*. 2018;22(6):629–634. DOI: 10.1016/j.jsams.2018.12.010.
34. Gelber A.C., Hochberg M.C., Mead L.A. et al. Joint injury in young adults and risk for subsequent knee and hip osteoarthritis. *Ann Intern Med*. 2000;133(5):321–328. DOI: 10.7326/0003-4819-133-5-200009050-00007.
35. McAlindon T.E., LaValley M.P., Harvey W.F. et al. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(19):1967–1975. DOI: 10.1001/jama.2017.5283.
36. Lapane K.L., Yang S., Driban J.B. et al. Effects of prescription nonsteroidal antiinflammatory drugs on symptoms and disease progression among patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(3):724–732. DOI: 10.1002/art.38933.
37. Karsdal M.A., Michaelis M., Ladel C. et al. Disease-modifying treatments for osteoarthritis (DMOADs) of the knee and hip: lessons learned from failures and opportunities for the future. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(12):2013–2021. DOI: 10.1016/j.joca.2016.07.017.
38. Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1697–1707. DOI: 10.1002/art.34453.
39. Styrkarsdóttir U., Lund S.H., Thorleifsson G. et al. Meta-analysis of Icelandic and UK data sets identifies missense variants in SMO, IL11, COL11A1 and 13 more new loci associated with osteoarthritis. *Nat Genet*. 2018;50(12):1681–1687. DOI: 10.1038/s41588-018-0247-0.
40. Zengini E., Hatzikotoulas K., Tachmazidou I. et al. Genome-wide analyses using UK Biobank data provide insights into the genetic architecture of osteoarthritis. *Nat Genet*. 2018;50(4):549–558. DOI: 10.1038/s41588-018-0079-y.
41. Wandel S., Jüni P., Tendal B. et al. Trelle S. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c4675. DOI: 10.1136/bmj.c4675.
42. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата АРТРА® (Электронный ресурс.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=d7ea8507-4107-4361-9f8a-9a3a1d3151a4](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d7ea8507-4107-4361-9f8a-9a3a1d3151a4) (дата обращения: 25.06.2022).
- [Instructions for the medical use of the drug ARTRA® (Electronic resource.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=d7ea8507-4107-4361-9f8a-9a3a1d3151a4](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d7ea8507-4107-4361-9f8a-9a3a1d3151a4) (access date: 06.25.2022) (in Russ.)].
43. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J.M.C. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):37–44. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
44. Das A.Jr., Hammad T.A. Efficacy of a combination of FCHG49 glucosamine hydrochloride, TRH122 low molecular weight sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000;8(5):343–350. DOI: 10.1053/joca.1999.0308.
45. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354(8):795–808. DOI: 10.1056/NEJMoa052771.
46. Stellavato A., Restaino O.F., Vassallo V. et al. Comparative Analyses of Pharmaceuticals or Food Supplements Containing Chondroitin Sulfate: Are Their Bioactivities Equivalent? *Adv Ther*. 2019;36(11):3221–3237. DOI: 10.1007/s12325-019-01064-8.
47. Lubis A.M.T., Siagian C., Wonggokusuma E. Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade I-II Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial. *Acta Med Indones*. 2017;49(2):105–111. PMID: 28790224.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Егоров Илья Вадимович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой семейной медицины АНО «ИИСТ»; 119296, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 60, корп. 1, кв. 9; ORCID iD 0000-0001-5896-429X.

**Контактная информация:** Егоров Илья Вадимович, e-mail: [ilegor@mail.ru](mailto:ilegor@mail.ru).

**Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 14.07.2022.**

**Поступила после рецензирования 08.08.2022.**

**Принята в печать 31.08.2022.**

#### ABOUT THE AUTHOR:

**Ilya V. Egorov** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Family Practice, Institute of Integrative Family Therapy; 60, bldg. 1, aptm. 9, Vavilova str., Moscow, 119296, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5896-429X.

**Contact information:** Ilya V. Egorov, e-mail: [ilegor@mail.ru](mailto:ilegor@mail.ru).

**Financial Disclosure:** the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 14.07.2022.**

**Revised 08.08.2022.**

**Accepted 31.08.2022.**

УДОБНЫЙ ПРИЕМ – 1 РАЗ В ДЕНЬ\*

# АРТРА. ОТВЕЧАЕТ ЗА ВОССТАНОВЛЕНИЕ СУСТАВОВ

ДВИЖЕНИЕ – ЖИЗНЬ



ОДНОЙ УПАКОВКИ  
ХВАТАЕТ НА 3-4  
МЕСЯЦА

\* Первые 3 недели по 1 таблетке 2 раза в день, далее по 1 таблетке в день

STADA

АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия,  
г. Нижний Новгород, Бокс № 459, ул. Салганская, 7.  
Тел.: +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00.  
Факс: +7 (831) 430-72-13,  
[www.stada.ru](http://www.stada.ru), 101907.

Для просмотра  
инструкции  
по применению  
отсканируйте  
QR-код:





## ВВЕДЕНИЕ

Аксиальный спондилоартрит рентгенологический, или анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных сочленений (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. Современные способы лечения АС включают применение НПВП, сульфасалазина (при вовлечении периферических суставов) и генно-инженерной биологической терапии (ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ), ингибиторы интерлейкина 17 (иИЛ-17), ингибиторы янус-киназы) [2]. Препараты назначаются на неопределенно длительный срок, что определяет потребность в поиске новых видов лечения, способных индуцировать средне- и долгосрочную безлекарственную ремиссию. В качестве таких методов лечения некоторые авторы рассматривают трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-трансплантация костного мозга, ауто-ТКМ) в комбинации с высокодозной химиотерапией [3, 4]. Доказательная база по эффективности и безопасности ауто-ТКМ при АС содержит единичные описания, одно из которых мы предлагаем вниманию читателей.

Нами представлено клиническое наблюдение за пациентом с тяжелым течением АС, который перенес ауто-ТКМ, приведшую к достижению краткосрочной ремиссии, с последующим обострением заболевания.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Н., 33 года, в 20 лет отметил появление боли в нижней части спины воспалительного характера, по поводу которой принимал НПВП с положительным эффектом. В возрасте 22 лет пациент был обследован в ревматологическом стационаре, где выявлена острофазовая активность (повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 120 мг/л, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 78 мм/ч), установлено носительство HLA-B27-антигена, IV рентгенологическая стадия сакроилеита справа и III стадия слева, что позволило верифицировать наличие у пациента АС высокой степени активности (индекс BASDAI составил 8,2 балла).

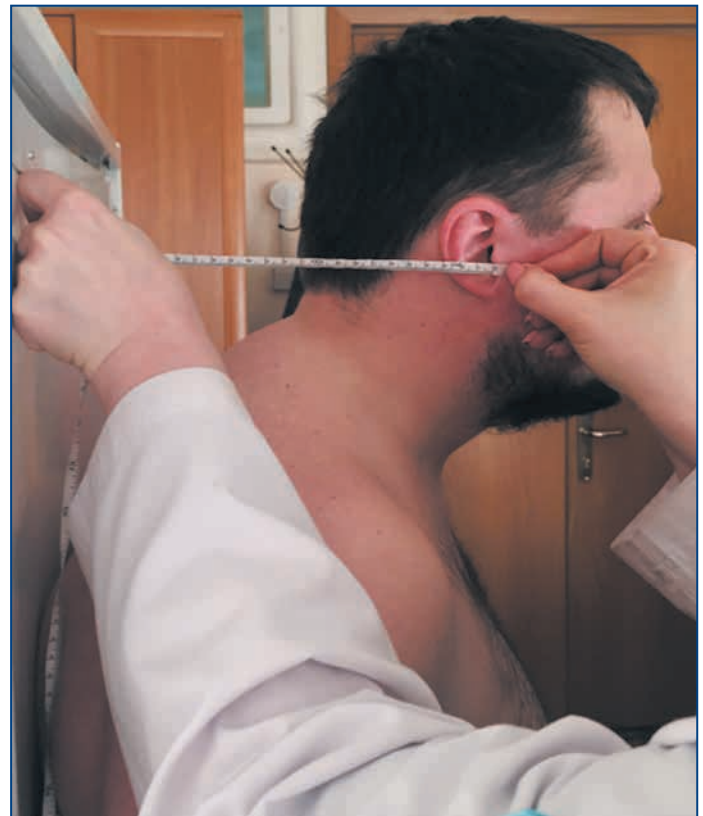
Пациенту была проведена пульс-терапия глюкокортикоидами, назначена терапия НПВП в максимальных суточных дозах в постоянном режиме, с кратковременным неполным положительным эффектом. С учетом отсутствия достижения пациентом ремиссии или низкой активности АС через несколько месяцев после верификации диагноза была инициирована биологическая терапия препаратом адалимумаб по 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед., с положительным эффектом, сохранявшимся на фоне 5–6 введений. После 6-го введения адалимумаба было отмечено увеличение воспалительной активности заболевания, и терапия была прервана в связи с желанием пациента выполнить ауто-ТКМ.

В июне 2012 г. (в 23 года) пациент госпитализирован в отделение гематологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» в г. Москве, где ему была проведена высокодозная иммуносупрессивная терапия с поддержкой ауто-ТКМ. Химиотерапия включала высокодозный циклофосфамид (суммарная доза 18 г) в комбинации с анти timоци-

тарным иммуноглобулином, восстановление гемопоэза произошло на 9-й день, из осложнений было отмечено развитие мукозита 2-й степени. В качестве поддерживающей терапии пациенту назначен прием циклоспорина А в дозе 3 мг/кг в течение 6 мес. с последующей отменой. В течение 8 мес. после ауто-ТКМ имел место значимый регресс болевого синдрома, пациент смог отказаться от ежедневного приема НПВП. В лабораторных анализах отмечалась нормализация острофазовых показателей (СОЭ 2 мм/ч, СРБ 3 мг/л), значимое снижение индекса BASDAI до 2,1 балла.

В марте 2013 г. произошла реактивация АС, совпавшая по времени с отменой поддерживающего лечения циклоспорином А и травмой (падение пациента с высоты своего роста), осложнившейся компрессионными переломами Th9 и Th12 позвонков. При контроле лабораторных показателей в марте 2013 г. отмечено нарастание острофазовых показателей, повышение уровня СРБ до 80–100 мг/л. Был возобновлен ежедневный прием НПВП в высоких дозах, но, несмотря на это, в период с марта 2013 г. по март 2019 г. сохранялась высокая активность заболевания (индекс ASDAS<sub>CRP</sub> 6,2 балла, BASDAI 9,5 балла, СОЭ 110 мм/ч, СРБ 95 мг/л).

К 2019 г. сформировалось выраженное ограничение подвижности во всех отделах позвоночника (индекс BASMI 38 баллов, рис. 1), рентгенологически выявлен полный анкилоз КПС справа и частичный анкилоз слева (рис. 2), выраженная остеопоротическая деформация позвоночника, снижение высоты позвонков в грудном отделе позвоночника, несмотря на нормальные показатели рентгеновской денситометрии DEXA (рис. 3).



**Рис. 1.** Измерение расстояния «козелок — стена» (23 см); индекс BASMI 38

**Fig. 1.** Measuring the distance "trestle — wall" (23 cm); BASMI index 38

В связи с высокой активностью АС и отсутствием результата лечения принято решение инициировать лечение иИЛ-17А (секукинумаб). На момент написания статьи пациент получает препарат секукинумаб в дозе 300 мг в месяц уже в течение 3 лет. В первый год лечения отмечена значимая положительная клинико-лабораторная динамика в виде уменьшения болевого синдрома, нормализации уровня СОЭ и СРБ, снижения индекса BASDAI до 3,2 балла, индекса ASDAS<sub>срб</sub> до 1,8 балла. В дальнейшем на протяжении 3 лет эффект от проводимого лечения нарастал: отмечено уменьшение индексов активности BASDAI до 1,6 балла, ASDAS<sub>срб</sub> до 1,2 балла, уровень СРБ снизился до 5,8 мг/л (при норме до 10 мг/л), СОЭ 9 мм/ч.

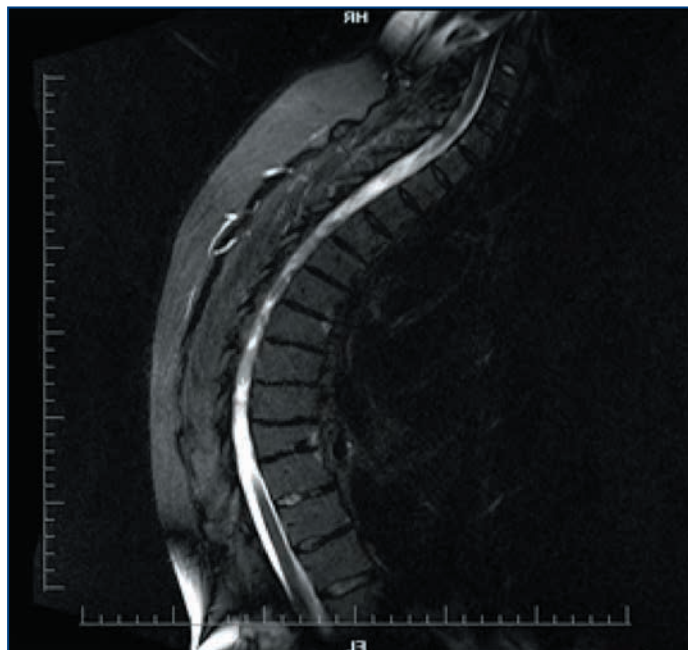
## ОБСУЖДЕНИЕ

Главными целями терапии АС являются уменьшение интенсивности воспалительного процесса, болевого синдрома, предупреждение прогрессирования структурных изменений в позвоночнике и периферических суставах, улучшение качества жизни пациента. Согласно последним рекомендациям медикаментозная терапия АС включает в себя прием НПВП, сульфасалазина (при периферическом вовлечении) и генно-инженерной биологической терапии (иФНО- $\alpha$ /иИЛ-17А) [2]. Препараты назначаются на длительный срок, имеют ряд нежелательных явлений при длительном применении, отмечается и резистентность к нескольким линиям терапии у отдельных пациентов. Недостатки существующих методов лечения определяют необходимость поиска альтернативных способов терапии АС.

На данный момент в мире накоплен опыт по проведению трансплантации костного мозга (ТКМ) в терапии ряда тяжелых аутоиммунных заболеваний (в частности, при системной склеродермии и др.). Эффект от терапии основан на том, что в результате массивной иммуносупрессии происходит элиминация аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов, после ТКМ происходит реконституция иммунной системы и, в некоторых случаях, наблюдается безлекарственная ремиссия. Проведение ауто-ТКМ сопряжено с меньшим риском осложнений, чем аллотрансплантация, поэтому ауто-ТКМ значимо чаще используется в терапии аутоиммунных заболеваний. В регистре Европейской ассоциации по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) есть раздел, посвященный проведению ТКМ при аутоиммунных заболеваниях (Autoimmune Diseases Working Party, ADWP). На момент написания статьи в регистре EBMT ADWP зарегистрировано 3789 трансплантаций, при этом лидирующие позиции занимают такие заболевания, как рассеянный склероз с тяжелым ремиттирующим течением, системная склеродермия и болезнь Крона. Обращает на себя внимание то, что данных по выполнению ТКМ при АС в данном регистре нет [5, 6]. В литературе встречаются упоминания единичных случаев выполнения ауто-ТКМ по поводу АС как с достижением безлекарственной ремиссии в течение времени наблюдения (2 года) [7], так и с развитием рецидива заболевания через 1 год после трансплантации [8]. Впервые безлекарственную ремиссию АС наблюдали у пациента, который перенес ауто-ТКМ по поводу В-клеточной лимфомы [9]. Описан уникальный случай ремиссии АС у пациента, которая сопровождалась обратным разви-



**Рис. 2.** Обзорная рентгенограмма таза: сакроилеит IV рентгенологической стадии справа, III стадии слева, двусторонний коксартроз II рентгенологической стадии  
**Fig. 2.** Pelvis radiography view, sacroiliitis: grade IV on the right, grade III on the left, grade II bilateral coxarthrosis



**Рис. 3.** Магнитно-резонансная томограмма грудного отдела позвоночника (режим STIR), выраженная остеопоротическая деформация, снижение высоты позвонков в грудном отделе позвоночника, активный передний и задний спондилит (белые стрелки)  
**Fig. 3.** MRI of the thoracic spine (STIR mode), severe osteoporotic deformity, reduction of vertebral height in the thoracic spine, active anterior and posterior spondylitis (white arrows)

ем синдесмофитов по данным рентгенографии позвоночника, алло-ТКМ была проведена по поводу острого миелоидного лейкоза [10]. Также есть случаи возникновения спондилоартрита *de novo* у пациента после проведения алло-ТКМ по поводу острого лимфобластного лейкоза [11], у 2 пациентов с неходжкинской лимфомой и 1 пациента с острым миелоидным лейкозом после проведения ауто-ТКМ, при этом у всех пациентов антиген HLA-B27 был по-



ложительным [12]. Опубликованы данные по проведению алло-ТКМ пациентам с АС, такая терапия не подразумевает массивной иммуносупрессивной терапии и является гораздо более безопасной. Был отмечен положительный эффект от терапии, однако полной клинической ремиссии достигнуто не было [13–15].

Таким образом, данные литературы являются противоречивыми и недостаточными, чтобы считать ТКМ эффективным способом терапии АС. Возможно, это связано с тем, что АС является аутовоспалительным заболеванием, в патогенезе которого большую роль играют механизмы врожденного иммунного ответа, а реконституция иммунной системы при проведении ТКМ не влияет на них в полной мере.

Описанный нами случай демонстрирует быстрое исчезновение положительного эффекта ауто-ТКМ при высоких рисках нежелательных явлений и значимом структурном прогрессировании. Применение ауто-ТКМ в представленном наблюдении нельзя считать обоснованным, так как не были исчерпаны терапевтические возможности в виде других иФНО- $\alpha$  и иИЛ-17А (что предпочтительно с учетом быстрой потери ответа на иФНО- $\alpha$ ), а также с учетом имеющихся данных о положительном влиянии ингибирования ИЛ-17А на рентгенологическое прогрессирование и остеопороз [16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном нами клиническом наблюдении ауто-ТКМ в комбинации с высокодозной химиотерапией и последующим приемом циклоспорина А не привела к стойкой ремиссии АС, а соотношение польза/риск для пациента смещено в сторону риска. При этом лечение иИЛ-17А секукинумабом в стандартной дозировке позволило в течение 3 лет контролировать активность болезни при высоком профиле безопасности. До проведения дополнительных заранее спланированных исследований на достаточной выборке с применением стандартизированного протокола и до получения достаточных доказательств относительно отношения польза/риск проведение ауто-ТКМ в комбинации с высокодозной химиотерапией при АС следует считать неоправданно опасным для пациента. Создание регистра случаев трансплантации стволовых клеток и включение всех известных случаев в регистры по трансплантации (таких как регистр EBMT ADWP) представляется необходимой мерой для принятия окончательного решения в отношении возможности трансплантации стволовых клеток при АС.

## Литература / References

1. Firestein G.S., Budd R.C., Gabriel Sh.E. et al. Ankylosing Spondylitis. In: Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10<sup>th</sup> Ed. 2017; Elsevier:1256–1279.
2. Van der Heijde D., Ramiro S., Landewé R. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978–991. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
3. Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Инновационные методы лечения системных аутоиммунных заболеваний. Вестник РАМН. 2015;70(2):165–168. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1309. [Mazurov V.I., Trofimov E.A. Innovative Methods of Some Systemic Autoimmune Diseases Treatment. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk=Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015;70(2):165–168 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1309.

4. Гайдук И.З., Ушакова В.В., Ребров А.П. Трансплантация стволовых клеток как возможная стратегия лечения резистентного к стандартной терапии анкилозирующего спондилита. *Современная ревматология.* 2016;10(4):87–91. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-4-87-91. [Gaidulova I.Z., Ushakova V.V., Rebrov A.P. Stem cell transplantation as a possible strategy for treating standard therapy-resistant ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(4):87–91 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-4-87-91.
5. Jessop H., Farge D., Saccardi R. et al. General information for patients and carers considering haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for severe autoimmune diseases (ADs): A position statement from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP), the EBMT Nurses Group, the EBMT Patient, Family and Donor Committee and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(7):933–942. DOI: 10.1038/s41409-019-0430-7.
6. Alexander T., Farge D., Badoglio M. et al. Hematopoietic stem cell therapy for autoimmune diseases — Clinical experience and mechanisms. *J Autoimmun.* 2018;92:35–46. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.06.002.
7. Britanova O.V., Bochkova A.G., Staroverov D.B. et al. First autologous hematopoietic SCT for ankylosing spondylitis: a case report and clues to understanding the therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(11):1479–1481. DOI: 10.1038/bmt.2012.44.
8. Komech E.A., Zvyagin I.V., Pogorelyy M.V. et al. Characterization of the T-cell repertoire after Autologous HSCT in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Acta Naturae.* 2018;10(2):48–57. PMID: 3011661.
9. Jantunen E., Myllykangas-Luosujärvi R., Kaipainen-Seppänen O. et al. Autologous stem cell transplantation in a lymphoma patient with a long history of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(5):563–564. DOI: 10.1093/rheumatology/39.5.563.
10. Yang H.K., Moon S.J., Shin J.H. et al. Regression of syndesmophyte after bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in a patient with ankylosing spondylitis: a case report. *J Med Case Rep.* 2012;21:6:250. DOI: 10.1186/1752-1947-6-250.
11. Karia V.R., Cuchacovich R., Espinoza L.R. Undifferentiated spondyloarthritis following allogeneic stem cell transplantation. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2010;11:132. DOI: 10.1186/1471-2474-11-132.
12. Koch B., Kranzhöfer N., Pfreundschu M. et al. First manifestations of seronegative spondylarthropathy following autologous stem cell transplantation in HLA-B27-positive patients. *Bone Marrow Transplantation.* 2000;26(6):673–675. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702565.
13. Wang P., Li Y., Huang L. et al. Effects and safety of allogeneic mesenchymal stem cell intravenous infusion in active ankylosing spondylitis patients who failed NSAIDs: a 20-week clinical trial. *Cell Transplant.* 2014;23(10):1293–1303. DOI: 10.3727/096368913X667727.
14. Krajewska-Włodarczyk M., Owczarczyk-Saczonek A., Placek W. et al. Role of Stem Cells in Pathophysiology and Therapy of Spondyloarthropathies-New Therapeutic Possibilities? *Int J Mol Sci.* 2017;19(1):80. DOI: 10.3390/ijms19010080.
15. Rios Rodriguez V., Llop M., Poddubnyy D. Hematopoietic and mesenchymal stem cells: a promising new therapy for spondyloarthritis? *Immunotherapy.* 2017;9(11):899–911. DOI: 10.2217/imt-2017-0034.
16. Braun J., Baraliakos X., Deodhar A. et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(5):859–868. DOI: 10.1093/rheumatology/key375.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Беневоленская Станислава Сергеевна** — врач-ревматолог, аспирант ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID iD 0000-0002-9817-1750.

**Маслянский Алексей Леонидович** — к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ ревматологии, доцент кафедры внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID iD 0000-0003-2427-4148.

**Чудинов Антон Леонидович** — к.м.н., заведующий отделением (с кабинетом терапии генно-инженерными биологическими препаратами) СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; ORCID iD 0000-0002-7675-5683.

**Гайдукова Инна Зурабиевна** — д.м.н., заместитель директора НИИ ревматологии, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; ORCID iD 0000-0003-3500-7256.

**Мазуров Вадим Иванович** — д.м.н., академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор, руководитель центра аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; главный научный консультант, директор НИИ ревматологии и заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-0797-2051.

**Контактная информация:** Беневоленская Станислава Сергеевна, e-mail: stsebe@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 07.07.2022.

**Поступила после рецензирования** 01.08.2022.

**Принята в печать** 24.08.2022.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Stanislava S. Benevolenskaya** — rheumatologist, postgraduate student, V.A. Almazov National Medical Research Center; 15, Parkhomenko pass., St. Petersburg, 197341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9817-1750.

**Alexey L. Maslyansky** — C. Sc. (Med.), Senior Researcher of the Research Institute of Rheumatology, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, V.A. Almazov National Medical Research Center; 15, Parkhomenko pass., St. Petersburg, 197341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2427-4148.

**Anton L. Chudinov** — C. Sc. (Med.), Head of the Department (with the Therapy Office with genetically engineered biological drugs), Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7675-5683.

**Inna Z. Gaydukova** — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director of the Research Institute of Rheumatology, Professor of the Department of Internal Medicine, Rheumatology, Examination of Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3500-7256.

**Vadim I. Mazurov** — Dr. Sc. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Center of Autoimmune Diseases, Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; Chief Scientific Consultant, Director of the Research Institute of Rheumatology, Head of the Department of Therapy, Rheumatology, Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0797-2051.

**Contact information:** Stanislava S. Benevolenskaya, e-mail: stsebe@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received** 07.07.2022.

**Revised** 01.08.2022.

**Accepted** 24.08.2022.

## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекцией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть** статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо вводить разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль экспансивной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.)].

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).

## Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Medical Inquiry”

“Russian Medical Inquiry” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of clinical medicine that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

**The title page** should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

**The abstract** should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

**The keywords** (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our

foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

**The text of the article** should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

**The list of references** should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343(7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).

сайт  
для практикующих  
врачей

всегда на связи



[www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)



Реклама

Полные тексты статей  
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы  
в разделе «Избранное» после регистрации  
в личном кабинете!