ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАЦИЯ

ISSN 2949-1924 (Online)
www.Patient-Oriented.ru

том 2 № 1, 2024

ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАЦИЯ

ТОМ 2 № 1, 2024

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Хохлов Александр Леонидович
д. м. н., проф., акад. РАН, Ярославль, Россия

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА
Сычев Дмитрий Алексеевич
д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Абдрахманов М. Ж., к. м. н., Алматы, Казахстан
Аметов А. С., д. м. н., проф., Москва, Россия
Арабидзе Г. Г., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Арутюнян Л. Л., д. м. н., проф., Москва, Россия
Бараташвили Т. К., к. биол. н., Ярославль, Россия
Благовестнов Д. А., д. м. н., проф., Москва, Россия
Варданян А. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Вечорко В. И., д. м. н., проф. Москва, Россия
Герасименко М. Ю., д. м. н., проф., Москва, Россия
Демидова Т. Ю., д. м. н., проф., Москва, Россия
Демикова Н. С., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Замерград М. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Заплатников А. Л., д. м. н., проф., Москва, Россия
Застрожин М. С., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Захаренко А. Г., к. м. н., доцент, Минск, Беларусь
Захарова И. Н., д. м. н., проф., Москва, Россия
Зиганшина Л. Е., д. м. н., проф., Москва, Россия
Зыков В. П., д. м. н., проф., Москва, Россия
Зурдинова А. А., д. м. н., проф., доцент, Бишкек, Кыргызстан
Иващенко Д. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Ильин М. В., д. м. н., проф., доцент, Ярославль, Россия
Карпова Е. П., д. м. н., проф., Москва, Россия
Кицул И. С., д. м. н., проф. РАН, Иркутск, Россия
Куликов С. В., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Кюрегян К. К., д. биол. н., проф. РАН, Москва, Россия
Лаврентьева Л. И., д. фарм. н., доцент, Ярославль, Россия
Левин О. С., д. м. н., проф., Москва, Россия
Литвинов И. И., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Ломакин Н. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Лоранская И. Д., д. м. н., проф., Москва, Россия
Любошевский П. А., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Лядов В. К., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Мазанкова Л. Н., д. м. н., проф., Москва, Россия
Максимов М. Л., д. м. н., проф., Москва, Россия
Малинникова Е. Ю., д. м. н., проф., Москва, Россия
Маскова Г. С., д. м. н., доцент, проф., Ярославль, Россия
Маслюков П. М., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Матвеев А. В., к. м. н., доцент, Москва, Россия
Милованова О. А., д. м. н., проф., Москва, Россия
Мирзаев К. Б., д. м. н., Москва, Россия
Митьков В. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Михайлов М. К., д. м. н., проф., Казань, Россия
Мосолов С. Н., д. м. н., проф., Москва, Россия
Некоркина О. А., д. м. н., доцент, проф., Ярославль, Россия
Ненашева Н. М., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Никитин Е. А., д. м. н., проф., Москва, Россия
Николенко В. Н., д. м. н., проф., Москва, Россия
Омельяновский В. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Остроумова О. Д., д. м. н., проф., Москва, Россия
Подзолкова Н. М., д. м. н., проф., Москва, Россия
Потапов М. П., к. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Пыков М. И., д. м. н., проф., Москва, Россия
Ройтман А. П., д. м. н., проф., Москва, Россия
Рыжкин С. А., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Сафина А. И., д. м. н., проф., Казань, Россия
Сидоров А. В., д. м. н., Ярославль, Россия
Синицина И. И., д. м. н., доцент, проф., Москва, Россия
Ситников И. Г., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Ситникова Е. П., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Соколов Ю. Ю., д. м. н., проф., Москва, Россия
Сон И. М., д. м. н., проф., Москва, Россия
Староверов И. Н., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Торопыгин С. Г., д. м. н., проф., Тверь, Россия
Тюрин И. Е., д. м. н., Москва, Россия
Ушаков Р. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Филиппов И. В., д. б. н., доцент, проф., Ярославль, Россия
Холодова И. Н., д. м. н., доцент, проф., Москва, Россия
Чеботарёва Т. А., д. м. н., проф., Москва, Россия
Челнокова О. Г., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Чжан Цзыцян, Москва, Россия
Шагинян Г. Г., д. м. н., проф., Москва, Россия
Шкребко А. Н., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Шорманов И. С., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Шутов Е. В., д. м. н., проф., Москва, Россия

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Абакаров С. И., д. м. н., проф., член-корр. РАН, Москва, Россия
Бровкина А. Ф., д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия
Лоран О. Б., д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия
Мошетова Л. К., д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия
Новиков Ю. В., д. м. н., проф., акад. РАН, Ярославль, Россия
Пискунов Г. З., д. м. н., проф., член-корр. РАН, Москва, Россия
Поддубная И. В., д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия
Ревишвили А. Ш., д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия
Франк Г. А., д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия
Хасанов Р. Ш., д. м. н., проф., член-корр. РАН, Казань, Россия
Шабунин А. В., д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия

ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА

Выпускающий редактор:
Белоусов Дмитрий Юрьевич
Генеральный директор
ООО «Центр фармакоэкономических исследований»
clinvest@mail.ru; + 7 (926) 568-17-35
Ответственный за выпуск:
Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор ООО «Издательство ОКИ»
www.Izdat-Oki.ru; + 7 (916) 986-04-65; eva88@list.ru

Дизайн и вёрстка: Магомедова Милана Руслановна

Учредители:
Ярославский государственный медицинский университет;
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования;
ООО «Издательство ОКИ».

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 29 декабря 2022 г. № Эл № ФС77-84470. ISSN 2949-1924 (Online).
Выпуск том 2 № 1, 2024 г. подписан в печать: 30.03.2024.
NEICON (лаборатория Elpub) — создание и поддержка сайта www.Patient-Oriented.ru на платформе PKP OJS.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Редакция не несёт ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

ДРУГИЕ ПРОЕКТЫ ООО «ИЗДАТЕЛЬСТВО ОКИ»

САЙТЫ	ЖУРНАЛЫ	WEB-порталы
clinvest.ru	Качественная клиническая практика	HealthEconomics.ru
pharmacokinetica.ru	Фармакокинетика и фармакодинамика	Izdat-Oki.ru
pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru	Фармакогенетика и фармакогеномика	
myrwd.ru	Реальная клиническая практика: данные и доказательства	
antibiotics-chemotherapy.ru	Антибиотики и химиотерапия	

PATIENT-ORIENTED
MEDICINE & PHARMACY

VOLUME 2 NO. 1, 2024

EDITOR-IN-CHIEF
Khokhlov, Alexander L., MD, PhD, Prof.,
Acad. of the RAS, Yaroslavl, Russia

PRESIDEN OF THE EDITORIAL COUNCIL
Sychev, Dmitriy A., MD, PhD, Prof.,
Acad. of the RAS, Moscow, Russia

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Abdrakhmanov MJ, PhD, Almaty, Kazakhstan
Ametov AS, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Arabidze GG, MD, PhD, Associate Prof., Moscow, Russia
Harutyunyan LL, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Blagovestnov DA, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Vardanyan AV, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Vechorko VI, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Gerasimenko MY, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Demidova TY, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zamergrad MV, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zaplatnikov AL, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zastrozhin MS, MD, PhD, Associate Prof., Moscow, Russia
Zakharenko AG, PhD, Associate Prof., Minsk, Belarus
Zakharova IN, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Ziganshina LE, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zykov VP, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zurdinova AA, MD, PhD, Prof., Bishkek, Kyrgyzstan
Ivashchenko DV, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Ilyin MV, MD, PhD, Prof., Associate Prof., Yaroslavl, Russia
Karpova EP, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kitsul IS, MD, PhD, Prof., Irkutsk, Russia
Kulikov SV, MD, PhD, Associate Prof., Yaroslavl, Russia
Kyureghyan KK, PhD, Prof. RAS, Moscow, Russia
Lavrentyeva LI, Doctor of Pharmacy, Associate Prof.,
Yaroslavl, Russia
Levin OS, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Litvinov II, MD, PhD, Associate Prof., Yaroslavl, Russia
Lomakin NV, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Loranskaya ID, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Lyuboshevsky PA, MD, PhD, Associate Prof., Yaroslavl, Russia
Lyadov VK, MD, PhD, Associate Prof., Moscow, Russia
Mazankova LN, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Maksimov ML, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Malinnikova EYu, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Maskova GS, MD, PhD, Associate Prof., Prof., Yaroslavl, Russia
Maslyukov PM, MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia
Matveev AV, PhD, Associate Prof., Moscow, Russia
Milovanova OA, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mirzaev KB, MD, PhD, Moscow, Russia
Mitkov VV, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mikhailov MK, MD, PhD, Prof., Kazan, Russia
Mosolov SN, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Nekorkina OA, MD, PhD, Associate Prof., Prof., Yaroslavl, Russia
Nenasheva NM, MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia
Nikolenko VN, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Omelyanovsky VV, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Ostroumova OD, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Podzolkova NM, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Potapov MP, PhD, Associate Prof., Yaroslavl, Russia
Pykov MI, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Roitman AP, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Ryzhkin SA, MD, PhD, Associate Prof., Moscow, Russia
Safina AI, MD, PhD, Prof., Kazan, Russia
Sidorov AV, MD, PhD, Yaroslavl, Russia
Sinitsina II, MD, PhD, Associate Prof., Prof., Moscow, Russia
Sitnikov IG, MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia
Sitnikova EP, MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia
Sokolov YYu, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Son IM, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Staroverov IN, MD, PhD, Associate Prof., Yaroslavl, Russia
Toropygin SG, MD, PhD, Prof., Tver, Russia
Tyurin IE, MD, PhD, Moscow, Russia
Filippov IV, PhD, Associate Prof., Prof., Yaroslavl, Russia
Kholodova IN, MD, PhD, Associate Prof., Prof., Moscow, Russia
Chebotareva TA, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Chelnokova OG, MD, PhD, Associate Prof., Yaroslavl, Russia
Zhang C, Senior Researcher, Moscow, Russia
Shahinyan GG, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shkrebko AN, MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia
Shormanov IS, MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia
Shutov EV, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

MEMBERS OF THE EDITORIAL COUNCIL

Brovkina AF, MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Moscow, Russia
Poddubnaya IV, MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Moscow, Russia
Laurent OB, MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Moscow, Russia
Revishvili ASh, MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Moscow, Russia
Moshetova LK, MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Moscow, Russia
Frank GA, MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Moscow, Russia
Novikov YV, MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Yaroslavl, Russia
Khasanov RSh, MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the RAS,
Kazan, Russia
Piskunov GZ, MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the RAS,
Moscow, Russia
Shabunin AV, MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Moscow, Russia

RELEASE GROUP

Managing Editor:
Dmitry Belousov
General Director of the Center
for Pharmacoeconomics Research, LLC
clinvest@mail.ru; + 7 (926) 568-17-35
Responsible for the issue:
Elena Afanasyeva
General Director of Publishing House OKI, LLC
www.Izdat-Oki.ru; + 7 (916) 986-04-65; eva88@list.ru

Design and layout: Milana Magomedova

FOUNDERS
Yaroslavl State Medical University
Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
"PUBLISHING HOUSE OKI" LLC

The journal was registered with Roskomnadzor on December 29, 2022,
No. El No. FS77–84470. ISSN 2949–1924 (Online).
Issue signed: 30.03.2024.
NEICON (Elpub Laboratory) — creation and support
of the www.Patient-Oriented.ru website on the PKP OJS platform.

Author's materials do not necessarily reflect the point of view
of the editorial board. The editorial board is not responsible
for the accuracy of the information contained in the advertising
materials.

OTHER PROJECTS OF PUBLISHING HOUSE OKI, LLC

SITES
clinvest.ru
pharmacokinetica.ru
pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru
myrwd.ru
antibiotics-chemotherapy.ru

JOURNALS
Good Clinical Practice
Pharmacokinetics and pharmacodynamics
Pharmacogenetics and pharmacogenomics
Real-world clinical practice: data and evidence
Antibiotics and chemotherapy

WEB-порталы
HealthEconomics.ru
Izdat-Oki.ru

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность и безопасность пирфенидона по данным клинических исследований
Хохлов А. Л., Рыбачкова Ю. В. 6

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Лекарственно-индуцированный уролитиаз у ребёнка, осложнённый острым обструктивным повреждением почек: клинический случай
Шорманов И. С., Щедров Д. Н., Жигалов С. А., Гарова Д. Ю., Соколов С. В., Бабунина Е. Н. 15

ХИРУРГИЯ

Результаты хирургического лечения грыж передней брюшной стенки у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани
Рыбачков В. В., Садижов Н. М., Кабанов Е. Н., Дряженков И. Г., Тевяшов А. В., Дубровина Д. Е., Авакян Е. И. 22

УРОЛОГИЯ

Лейкоплакия мочевого пузыря в подростковом возрасте: клиническое наблюдение
Шорманов И. С., Щедров Д. Н., Соколов С. В., Гарова Д. Ю. 29

ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

Стрессовая реакция при физических нагрузках, ось кишка-мозг, кишечная микробиота у спортсменов: обзор литературы (часть II)
Маргазин В. А., Гансбургский М. А., Коромыслов А. В., Костров С. А. 35

ОРГАНИЗАЦИЯ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

Персонализированная помощь резус-отрицательным беременным женщинам: цифровая маркировка иммунологических лекарственных препаратов
Соколова О. В., Исаева И. Ю., Куликова О. А. 46

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Полиморфизмы гена CYP2D6 и качество послеоперационной анальгезии трамадолом после сосудистых операций
Соколов Д. А., Ганерт А. Н., Тимошенко А. Л., Любошевский П. А. 53

НЕВРОЛОГИЯ

Лабораторные маркеры депрессии: обзор литературы
Овчинников С. О., Касаткин Д. С. 61

НЕКРОЛОГ

Памяти Кукеса Владимира Григорьевича
От редакции 67

CONTENTS

CLINICAL TRIALS

Efficacy and safety of pirfenidone according to clinical trials
Khokhlov AL, Rybachkova JV 6

DRUG SAFETY

Drug-induced urolithiasis in a child complicated by acute obstructive kidney injury: clinical case
Shormanov IS, Shchedrov DN, Zhigalov SA, Garova DYu, Sokolov SV, Babunina EN 15

SURGERY

Results of surgical treatment of hernias of the anterior abdominal wall in patients with connective tissue dysplasia syndrome
Rybachkov VV, Sadizhov NM., Kabanov EN, Dryazhenkov IG, Tevyashov AV, Dubrovina DE, Avakian EI 22

UROLOGY

Leukoplakia of the bladder in adolescence: clinical observation
Shormanov IS, Shchedrov DN, Soloviev AS, Garova DYu 29

PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE

Stress response during exercise, gut-brain axis, gut microbiota in athletes: a review of the literature (part II)
Margazin VA, Gansburgskiy MA, Koromyslov AV, Kostrov SA 35

ORGANIZATION AND ECONOMY OF PHARMACY

Personalized care for Rh-negative pregnant women: digital labeling of immunological medicines
Socolova OV, Isaeva IYu, Kulikova OA 46

ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION

CYP2D6 gene polymorphisms and the quality of postoperative analgesia with tramadol after vascular surgery
Sokolov DA, Ganert AN, Tymoshenko AL, Lyuboshevskiy PA 53

NEUROLOGY

Laboratory markers of depression: literature review
Ovchinnikov SO, Kasatkin DS 61

OBITUARY

In memory of Vladimir Kukes
From the editor 67

ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАЦИЯ

УДК: 615.03
DOI: 10.37489/2949-1924-0036
EDN: CAFZBA

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
LITERATURE REVIEW

BY 4.0

Эффективность и безопасность пирфенидона по данным клинических исследований

Хохлов А. Л., Рыбачкова Ю. В.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,Ярославль,Российская Федерация

Аннотация

Представлены результаты клинических исследований применения пирфенидона при идиопатическом лёгочном фиброзе (ИЛФ). Цель работы — анализ эффективности и безопасности применения пирфенидона при ИЛФ по данным клинических исследований, опубликованных в научной литературе. В структуре интерстициальных заболеваний лёгких важное место занимает ИЛФ. В настоящее время под ИЛФ понимают состояние, при котором отмечается хроническая прогрессирующая фибротическая интерстициальная асептическая пневмония неизвестной этиологии, быстро приводящая к инвалидизации и летальному исходу. Противофиброзный лекарственный препарат пирфенидон одобрен EMA и FDA к применению у пациентов с ИЛФ. Клиническая эффективность и безопасность пирфенидона продемонстрирована в рандомизированных клинических исследованиях. При применении пирфенидона было на 47,9% меньше пациентов с абсолютным снижением форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ) ≥10% или умерших, а также на 132,5% больше пациентов с отсутствием снижения ФЖЕЛ ($p<0,001$). Кроме того, в группе пирфенидона был достоверно лучше показатель теста с 6-минутной ходьбой ($p=0,04$) и значительно повысилась выживаемость без прогрессирования заболевания ($p<0,001$). Длительный приём пирфенидона (до 72 недель) достоверно уменьшал скорость снижения ФЖЕЛ, препятствовал сокращению пройденного расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой, а также увеличивал сроки до появления признаков прогрессирования заболевания в сравнении с плацебо. Пирфенидон продемонстрировал хороший профиль безопасности, нежелательные эффекты в большинстве случаев были слабыми, исчезали при уменьшении дозы препарата и не имели неблагоприятных отдалённых последствий. В результате обобщённого анализа нежелательных явлений, зарегистрированных в исследованиях CAPACITY, ASCEND и RECAP, было установлено, что длительное (максимальная продолжительность составила 9,9 года) лечение пирфенидоном сопровождалось возникновением тошноты в 37,6% случаев, диареи — в 28,1%, диспепсии — в 18,4%, рвоты — в 15,9% и высыпаний на коже — в 25,0%.

Ключевые слова: идиопатический лёгочный фиброз; пирфенидон; эффективность; безопасность; клинические исследования

Для цитирования: Хохлов А. Л., Рыбачкова Ю. В. Эффективность и безопасность пирфенидона по данным клинических исследований. *Пациентоориентированная медицина и фармация.* 2024;2(1):6–14. https://doi.org/10.37489/2949-1924-0036. EDN: CAFZBA.

Принято: 08.02.2024. **В доработанном виде:** 25.02.2024. **Принята к печати:** 30.02.2024. **Опубликована:** 30.03.2024.

Effectiveness and safety of pirfenidone according to clinical trials

Alexander L. Khokhlov, Julia V. Rybachkova

Yaroslavl State Medical University,Yaroslavl,Russian Federation

Abstract

The results of clinical studies on the use of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) are presented. The purpose of this study was to analyze the effectiveness and safety of pirfenidone in IPF according to clinical studies published in the scientific literature. IPF occupies an important place in the structure of interstitial lung diseases. Currently, IPF is understood as a condition in which there is chronic progressive fibrotic interstitial aseptic pneumonia of unknown etiology, quickly leading to disability and death. The antifibrotic drug pirfenidone has been approved by the EMA and FDA for use in patients with IPF. The clinical efficacy and safety of pirfenidone have been demonstrated in randomized clinical trials. When using pirfenidone, there were 47.9% fewer patients with an absolute decrease in FVC ≥10% or who died, and 132.5% more patients with no decrease in FVC ($p <0.001$). In addition, the pirfenidone group had significantly better 6-minute walk test scores ($p=0.04$) and significantly improved progression-free survival ($p<0.001$). Long-term use of pirfenidone (up to 72 weeks) significantly

reduced the rate of decline in FVC, prevented a reduction in distance traveled in the 6-minute walk test, and increased the time until signs of disease progression appeared compared with placebo. Pirfenidone demonstrated a good safety profile; in most cases, adverse effects were mild, disappeared when the drug dose was reduced, and had no adverse long-term consequences. As a result of a generalized analysis of adverse events recorded in the CAPACITY, ASCEND, and RECAP studies, it was found that long-term (maximum duration was 9.9 years) treatment with pirfenidone was accompanied by nausea in 37.6% of cases, diarrhea in 28.1%, dyspepsia — in 18.4%, vomiting — in 15.9%, and skin rashes — in 25.0%.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis; pirfenidone; effectiveness; safety; clinical trials

For citation: Khokhlov AL, Rybachkova JV. Efficacy and safety of pirfenidone according to clinical trials. *Patient-oriented medicine and pharmacy.* 2024;2(1):6–14. https://doi.org/10.37489/2949-1924-0036. EDN: CAFZBA.

Received: 08.02.2024. **Revision received:** 25.02.2024. **Accepted:** 30.02.2024. **Published:** 30.03.2024.

Введение / Introduction

Идиопатический лёгочный фиброз (ИЛФ) представляет собой особую форму хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии. Это заболевание обычно поражает людей старшего возраста и характеризуется прогрессирующей фиброзирующей деструкцией лёгочной ткани, что приводит к ухудшению функции лёгких и прогрессированию симптомов [1, 2]. ИЛФ привлекает особое внимание исследователей всего мира в связи с прогрессирующим течением, быстро приводящим к инвалидизации и летальному исходу. ИЛФ относится к категории редких заболеваний, однако, по данным различных эпидемиологических исследований последних лет, доля ИЛФ составляет около 2/3 в структуре всех идиопатических интерстициальных пневмоний [3].

По данным разных авторов, заболеваемость ИЛФ составляет от 7,9 до 63 случаев на 100 тыс. населения в зависимости от используемого определения ИЛФ [4–7]. Согласно предварительным данным, полученным по результатам регистра ИЛФ в Российской Федерации, распространённость ИЛФ в Российской Федерации составляет около 8–12 случаев на 100 тыс. населения, а заболеваемость ИЛФ — 4–7 случаев на 100 тыс. населения [1].

Цель работы / Objective

Анализ эффективности и безопасности применения пирфенидона при идиопатическом лёгочном фиброзе согласно результатам клинических исследований, опубликованных в научной литературе.

Эффективность пирфенидона по результатам клинических исследований / The effectiveness of pirfenidone according to the results of clinical studies

Пирфенидон, пероральный препарат, относящийся к производным пиридона, был первым из двух противофиброзных лекарственных средств, получивших рекомендацию Европейского медицинского агентства (*англ.* European Medicines Agency; EMA) к применению у больных ИЛФ в 2011 г. В 2014 г. пирфенидон был также одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (*англ.* U. S. Food and Drug Administration; FDA) [8, 9]. В России пирфенидон был зарегистрирован в 2017 г.

Клиническая эффективность пирфенидона при ИЛФ изучалась в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы: в двух международных исследованиях (участвовали центры Европы, Австралии и Северной Америки) CAPACITY 1/PIPF-004 и CAPACITY 2/PIPF-006, в исследовании ASCEND, проведённом в США, в двух многоцентровых исследованиях, проведённых в Японии, а также в ряде открытых исследований (RECAP, PIPF-006, PIPF-002, PASSPORT) [10–12].

Первое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое проспективное клиническое исследование по пирфенидону было проведено в Японии и прекращено досрочно по этическим причинам, поскольку в группе пирфенидона отмечались значительные положительные эффекты по сравнению с группой плацебо [13].

Первые международные рандомизированные контролируемые исследования PIPF-004 и PIPF-006 (также известные как CAPACITY-2 и CAPACITY-1 соответственно) имели практически одинаковый дизайн и были посвящены оценке эффективности лечения пирфенидоном в течение 72 недель у взрослых пациентов (40–80 лет) с лёгким и среднетяжёлым течением ИЛФ.

Критериями включения служили показатель форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ) не менее 50% от должного и показатель диффузионной способности лёгких для угарного газа (DLCO) не менее 35% от должного. В PIPF-004 пациенты получали пирфенидон 1197 мг/сутки (n=87), пирфенидон 2403 мг/сутки (n=174) или плацебо (n=174); в PIPF-006 — пирфенидон 2403 мг/сутки (n=171) или плацебо (n=173). В объединённый ITT-анализ, результаты которого рассмотрены ниже, были включены полные данные PIPF-006 и часть данных PIPF-004 по зарегистрированной дозировке 2403 мг/сутки.

Первичной конечной точкой этих исследований было изменение показателя ФЖЕЛ. Обобщённый анализ CAPACITY-1 и CAPACITY-2 показал статистически значимую разницу по снижению ФЖЕЛ к 72-й неделе в пользу пирфенидона (–8,5 *vs* –11% в группе плацебо, p=0,005). Кроме того, снижение ФЖЕЛ на 10% или более от должного было отмечено у достоверно меньшего количества пациентов в группе пирфенидона по сравнению с группой плацебо (21 *vs* 31%, p=0,003). Важно отметить статистически значимое снижение риска комбинированной конечной точки, включавшей прогрессирование заболевания и смерть, в группе активного лечения по сравнению с плацебо (ОР 0,74; 95% ДИ от 0,57 до 0,96; p=0,025). Достоверной была также разница между группами по пройденной дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой (абсолютная разница 24 м, p<0,001).

По ряду других вторичных конечных точек чётких различий между группами лечения зафиксировано не было (показатель сатурации артериальной крови SpO_2 в тесте с 6-минутной ходьбой, DLCO, выраженность одышки). Риск смерти от любой причины имел тенденцию к снижению в группе пирфенидона, хотя достоверно не отличался между группами (ОР 0,77; 95% ДИ от 0,47 до 1,28; p=0,315). Смертность, непосредственно связанная с ИЛФ, на 72-й неделе лечения оказалась почти вдвое ниже в группе активного лечения — 3,9% по сравнению с 7,2% в группе плацебо (ОР 0,53; 95% ДИ от 0,288 до 1,028; p=0,0606), но разница также не достигла статистической значимости, вероятно из-за недостаточного количества участников исследования.

На основании результатов этих двух исследований пирфенидон был одобрен в Европе для лечения пациентов с ИЛФ от лёгкой до умеренной степени тяжести. Однако стоит отметить, что по некоторым конечным точкам имелись существенные отличия в результатах исследований CAPACITY-1 и CAPACITY-2, в частности, в исследовании CAPACITY-2 не удалось показать достоверного эффекта по первичной конечной точке. По этой причине FDA отклонило заявку производителя на регистрацию пирфенидона в США и рекомендовало проведение дополнительного исследования.

В результате было спланировано и проведено ещё одно крупное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с похожим дизайном, которое существенно дополнило доказательную базу препарата. Это было исследование ASCEND (PIPF-016), проводимое с июля 2011 г. по январь 2013 г. с участием 9 стран, 127 центров (87 в США, 11 в Австралии, 8 в Перу, 6 в Бразилии, 5 в Мексике, 5 в Израиле, 2 в Новой Зеландии, 2 в Хорватии и 1 в Сингапуре), всего включено 555 пациентов, из которых 278 принимали пирфенидон и 277 — плацебо. Это клиническое исследование подтвердило описанные выше результаты объединённого анализа CAPACITY-1 и CAPACITY-2, показав достоверное замедление прогрессирования заболевания, что отражалось в лучших показателях функции лёгких, толерантности к физической нагрузке и выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с группой контроля.

В группе терапии пирфенидоном было на 47,9% меньше пациентов с абсолютным снижением ФЖЕЛ ≥10% или умерших, а также на 132,5% больше пациентов с отсутствием снижения ФЖЕЛ (p<0,001). Кроме того, при применении пирфенидона был достоверно лучше показатель теста с 6-минутной ходьбой (p=0,04) и значительно повысилась выживаемость без прогрессирования заболевания (p<0,001) [12].

Также была обнаружена тенденция к снижению показателя смертности от ИЛФ и других причин на фоне терапии пирфенидоном, что было подтверждено при анализе объединённых данных исследований CAPACITY и ASCEND: в группе пирфенидона смертность от всех причин оказалась достоверно меньше — на 48% (отношение шансов (ОШ) 0,52; 95% доверительный интервал (95% ДИ) 0,31–0,87; p=0,01), а смертность от ИЛФ была ниже на 68% (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,14–0,76; p=0,006) в сравнении с группой плацебо [12]. Полученные данные предопределяют на сегодняшний день стратегию лечения больных ИЛФ. Назначение противофиброзной терапии значимо улучшает выживаемость пациентов, в то время как отсутствие такого лечения лишает клиницистов возможности препятствовать прогрессированию болезни.

В исследованиях ASCEND (555 человек) и CAPACITY (692 человека) [11] отмечено снижение риска смерти 48% в год среди пациентов, принимавших пирфенидон, по сравнению с показателями у пациентов в группе плацебо [12].

Результаты исследования показали, что длительный (до 72 недель) приём пирфенидона достоверно уменьшал скорость снижения ФЖЕЛ, препятствовал сокращению пройденного расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой, а также увеличивал сроки до появления признаков прогрессирования заболевания по сравнению с плацебо. В исследовании ASCEND абсолютная разница в динамике ФЖЕЛ в сравнении с плацебо достигала 193 мл, а относительная — 45,1% [12].

В ретроспективном анализе данных клинических исследований было отмечено достоверное влияние пирфенидона на замедление развития одышки у больных ИЛФ [14].

Интересны результаты ещё одного метаанализа, который объединил 5 рандомизированных

плацебо-контролируемых исследований пирфенидона: к описанным выше CAPACITY-1, CAPACITY-2 и ASCEND добавились два японских исследования SP3 и SP2 [15].

Авторы проанализировали результаты лечения за 52 недели. Проведённый метаанализ показал не только достоверное повышение показателя выживаемости без прогрессирования (ОР 0,83; 95% ДИ 0,74–0,92), но и преимущества терапии пирфенидоном в отношении других клинически важных конечных точек: общей (ОР 0,52; 95% ДИ 0,32–0,88) и связанной с заболеванием смертности (ОР 0,32; 95% ДИ 0,14–0,75), а также риска прогрессирования ИЛФ (ОР 0,64; 95% ДИ 0,50–0,83).

Эффективность препарата при ИЛФ продемонстрирована и в систематическом обзоре Кокрановского сотрудничества: лечение пирфенидоном снизило риск прогрессирования заболевания на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,56–0,88; p=0,002) и обеспечило достоверное повышение ФЖЕЛ (средняя разница 0,08 л; 95% ДИ от 0,03 до 0,13; p=0,0006) [16]. В действительности, это достаточно серьёзное признание пирфенидона как эффективного средства, поскольку метаанализы Кокрановского сотрудничества находятся на вершине пирамиды доказательной медицины и нередко показывают очень скромные или даже неутешительные результаты для широко используемых лекарственных средств.

В настоящее время FDA предоставило пирфенидону статус «принципиально нового лекарственного средства» на основании положительных результатов клинического исследования ASCEND [12].

На фоне терапии пирфенидоном наблюдалось достоверное снижение риска госпитализаций, обусловленных патологией дыхательной системы (отношение шансов 0,52; 95% доверительный интервал 0,36–0,77; p=0,001), при этом наибольшие различия по числу госпитализаций между группами пирфенидона и плацебо выявлены в зимний период [17, 18].

В исследовании TRAIL1 фазы II лечение пирфенидоном замедлило скорость снижения функции лёгких у пациентов с интерстициальной болезнью лёгких (ИБЛ), ассоциированной с ревматоидным артритом, и продемонстрировало профиль безопасности, аналогичный тому, который наблюдался в других исследованиях препарата [19].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы TRAIL1 включало 123 пациента с диагнозом ревматоидный артрит и ИБЛ (с поражением не менее 10% лёгких) для оценки эффективности, безопасности и переносимости препарата пирфенидон. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: 63 пациентам (средний возраст 66 лет; 60% мужчин) был назначен пирфенидон, а 60 (средний возраст 69,5 лет; 65% мужчин) — плацебо. После отсева части участников, завершили исследование 51 пациент в группе пирфенидона и 51 пациент в группе плацебо.

Первичным исходом было прогнозируемое снижение процента ФЖЕЛ на 10% или более или смерть. Вторичные исходы включали прогнозируемое снижение ФЖЕЛ в процентах и миллилитрах, прогнозируемое снижение ФЖЕЛ в процентах на 10% или более, частоту прогрессирования заболевания, определяемую по результатам клинических исследований ревматоидного артрита (OMERACT), изменение результатов по опроснику одышки-12, смертность от всех причин, госпитализация по всем причинам, госпитализации, вызванные респираторными проблемами и обострения респираторных заболеваний, требующие госпитализации.

Первичный исход был зарегистрирован у 11% пациентов в группе пирфенидона по сравнению с 15% в группе плацебо (p=0,48). Однако, исследователи сообщили о более медленных темпах снижения расчётных ежегодных изменений ФЖЕЛ у пациентов, получавших пирфенидон, по сравнению с пациентами в группе плацебо (–66 мл против –146 мл; p=0,0082) и процентах ФЖЕЛ у пациентов с (–1,02% против –3,21%; p=0,0028). Более того, влияние пирфенидона на снижение ФЖЕЛ также наблюдалось, когда исследователи оценивали пациентов с исходной обычной интерстициальной пневмонией на КТ (снижение ФЖЕЛ: — 43 мл против –169 мл; p=0,0014 и –0,2% против –3,81%; p=0,0002).

Что касается вторичных исходов, то не было существенной разницы между группами в снижении прогнозируемого процента ФЖЕЛ на 10% или более (p=0,32), частоте прогрессирования заболевания (p=0,35), оценке по опроснику одышки-12 (p=0,36), смертности от всех причин (p=0,99) или частоте госпитализаций (p=0,69), частоте госпитализаций, вызванных респираторными проблемами (p=0,35) или частотой обострений респираторных заболеваний, требующими госпитализации (p=0,62).

Действительно, исследования не выявили никаких новых серьёзных проблем с безопасностью, связанных с применением пирфенидона, которые отличались бы от других исследований [19].

Полученные результаты из исследования *Nathan S. D. et al.* также очень обнадеживающие и подчёркивают высокую эффективность пирфенидона в улучшении выживаемости пациентов с заболеваниями лёгких. Даже при продолжающемся снижении ФЖЕЛ ≥10% в течение 3–6 месяцев, терапия пирфенидоном показала значительное снижение смертности по сравнению с плацебо (2,9 *vs* 20,6%; p=0,018) [20]. Это ещё раз подчёркивает важность

применения данного препарата для пациентов с данными заболеваниями.

Большую практическую ценность имеют представленные *Corral M. et al.* в 2019 г. на конгрессе Американского торакального общества данные, согласно которым спустя 1 год после назначения пациентам с ИЛФ нинтеданиба или пирфенидона в группе пирфенидона была достоверно выше приверженность терапии (средняя доля дней, охваченных приёмом препарата, составила 0,79 для пирфенидона *vs* 0,75 для нинтеданиба, p<0,001; доля пациентов, продолживших приём препарата, к концу наблюдения составила 75,4 *vs* 70,9% соответственно; p<0,001) [21, 22].

Длительная терапия пирфенидоном достоверно снижала ухудшение вентиляционной функции лёгких [23, 24]. Так, в систематическом метаанализе *Fleet-wood K, et al*. (2017 г.) было установлено, что пирфенидон снижал смертность от всех причин в сравнении с плацебо в течение одного года [25].

Эти результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности препаратов пирфенидон и нинтеданиб в лечении заболеваний лёгких. Особенно обнадёживающим является вывод о том, что пирфенидон может снизить риск снижения функции лёгких и улучшить выживаемость пациентов. При приёме пирфенидона риск снижения ФЖЕЛ уменьшался на 10% и более в сравнении с плацебо в 1-й год после обращения [25]. Примечательно, что в данном исследовании пирфенидон достоверно улучшал выживаемость пациентов [25]. Не менее важно отметить, что пирфенидон одобрен для лечения ИЛФ у больных с лёгкой и средней тяжестью заболевания [26]. В реальной клинической практике ИЛФ часто диагностируется уже на поздней стадии заболевания. Эффективность и безопасность пирфенидона были оценены у больных с поздними стадиями ИЛФ в исследовании *Yoon H. Y.*, *Park S.*, *Kim D. S.*, *Song J. W.* в 2018 г. [24].

Безопасность пирфенидона по результатам клинических исследований / Safety of pirfenidone according to the results of clinical studies

Проведённые исследования подтверждают, что пирфенидон является безопасным препаратом с хорошей переносимостью у пациентов с фиброзирующими заболеваниями лёгких. Уменьшение числа тяжёлых случаев и смертности в группах пациентов, принимавших пирфенидон, свидетельствует об его эффективности и пользе для пациентов по сравнению с показателями в группах плацебо [10, 11].

В исследовании ASCEND количество пациентов, досрочно прекративших лечение в связи с нежелательными явлениями, составило 14%, что существенно не отличалось от показателя группы плацебо (10%).

Безопасность и хорошая переносимость препарата были подтверждены в последующих открытых исследованиях RECAP 002 и 012 (в них включались пациенты, закончившие исследование CAPACITY), а также в исследовании PASSPORT (Pirfenidone Post-Authorization Safety Registry), в котором были собраны сведения о пациентах из 10 стран мира, получавших длительную терапию пирфенидоном.

В результате обобщённого анализа нежелательных явлений, зарегистрированных в исследованиях CAPACITY, ASCEND и RECAP, было установлено, что длительное (максимальная продолжительность составила 9,9 года) лечение пирфенидоном сопровождалось возникновением тошноты в 37,6% случаев, диареи — в 28,1%, диспепсии — в 18,4%, рвоты — в 15,9% и высыпаний на коже — в 25,0%. Эти реакции в большинстве случаев были слабыми либо незначительно выраженными, исчезали при уменьшении дозы препарата и не имели неблагоприятных отдалённых последствий. Трёхкратное превышение нормального уровня печёночных трансаминаз было зарегистрировано у 3,1% пациентов и оказалось обратимым на фоне редукции дозы или отмены препарата [28].

Побочные эффекты пирфенидона были всесторонне проанализированы как в отдельных исследованиях (рандомизированных и открытых), так и в объединённых анализах и метаанализах. В целом их результаты позволяют говорить о более высокой частоте развития таких побочных эффектов, как тошнота, диспепсия, диарея, сыпь, фотосенсибилизация. В связи с этими нежелательными явлениями пациенты, получавшие пирфенидон, несколько чаще досрочно прерывали лечение, чем в группе плацебо, но разница при этом была небольшой. Так, по данным анализа *Noble P. W. и соавт.* (2016 г.), досрочно прекратили лечение 11,9% участников группы активного лечения и 8,7% группы плацебо.

Следует отметить, что все указанные нежелательные явления пирфенидона носят обычно лёгкий или умеренный характер, значительно уменьшаются и даже исчезают с течением времени при продолжении лечения. В целом, несмотря на относительно высокую частоту побочных эффектов, пирфенидон считается довольно безопасным и хорошо переносимым препаратом для лечения фиброза лёгких. Однако важно проводить регулярное мониторирование состояния пациента при приёме этого препарата и сразу обращаться к врачу в случае возникновения каких-либо побочных эффектов. Предупредив об этом пациента, можно избежать необоснованного отказа от терапии.

Следует также объяснить больному, что препарат желательно принимать во время еды, так как это позволяет снизить риск гастроинтестинальных побочных эффектов. Для их уменьшения может также оказаться полезным применение прокинетиков, таких как домперидон и метоклопрамид, и ингибиторов протонной помпы. Сократить частоту и тяжесть кожных побочных эффектов позволяет защита от солнца, поскольку чаще всего они связаны с фотосенсибилизацией. Если же побочный эффект продолжает беспокоить больного, нарушая качество его жизни, можно уменьшить дозу препарата или временно (на 10–15 дней) отменить его. Необходимость в полном отказе от лечения возникает очень редко.

Важно подчеркнуть, что ни в одном из исследований не было установлено повышения частоты серьёзных и фатальных нежелательных явлений при применении пирфенидона по сравнению с плацебо.

В суммарной популяции больных в исследованиях ASCEND и CAPACITY (Clinical Studies Assessing Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: Research of Efficacy and Safety Outcomes) (n=1247) пирфенидон в сравнении с плацебо достоверно снизил риск летального исхода в течение 1 года — на 48% (ОР 0,52; 95% ДИ 0,31–0,87), риск смерти от ИЛФ — на 68% (ОР 0,32; 95% ДИ 0,14–0,76).

Желудочно-кишечные и кожные побочные эффекты чаще развивались в группе пирфенидона, чем в группе плацебо (5,4 и 1,4% и 1,8 и 0,4% соответственно) и в целом были обратимыми, лёгкими либо среднетяжёлыми и не имели клинически значимых последствий. Досрочно прекратили лечение из-за побочных эффектов 14,4% больных в группе пирфенидона и 10,8% больных в группе плацебо, чаще из-за ухудшения ИЛФ (1,1 и 5,4% больных соответственно).

Ретроспективное обсервационное исследование среди лиц с ИЛФ, начавших лечение пирфенидоном в период между 2011 и 2016 годами показало, что наиболее частыми побочными эффектами пирфенидона были желудочно-кишечные и кожные симптомы [29]. Описан случай острой эрозивной эритемы на лице, предплечьях и руках под действием пирфенидона у 75-летнего больного с ИЛФ [30]. В случае фотосенсибилизации, возникшей на фоне терапии пирфенидоном необходимо снизить дозу препарата. В реальной клинической практике на фоне терапии пирфенидона наличие сильной светочувствительности служит причиной отмены препаратов.

Недавние исследования, на основании ретроспективного анализа данных 91 больного с ИЛФ (71 мужчина), получавших пирфенидон отметили, что на фоне терапии наблюдалось значительное снижение прогрессирования заболевания. На фоне терапии пирфенидоном побочные эффекты были зарегистрированы у 25 больных и были в основном лёгкими [31]. Однако, 4 больных прекратили приём пирфенидона из-за сильной светочувствительности [31].

В недавно опубликованном исследовании проведён мониторинг симптомов, ФЖЕЛ, диффузионной способности лёгких по оксиду углерода и результатов пробы с 6-минутной ходьбой у 5 больных с ИЛФ, длительно получавших терапию пирфенидоном [32]. Установлено, что длительное (от 13 до 51 месяцев) наблюдение за больными продемонстрировало хорошую переносимость лечения и стабилизацию течения заболевания в условиях антифибротической терапии пирфенидоном [32].

Заключение / Conclusion

Клиническая эффективность пирфенидона при ИЛФ продемонстрирована в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях: CAPACITY 1 (PIPF-004) и CAPACITY 2 (PIPF-006), в исследовании ASCEND, в двух многоцентровых исследованиях, проведенных в Японии, а также в ряде открытых исследований (RECAP, PIPF-006, PIPF-002, PASSPORT).

Назначение противофиброзной терапии значительно улучшало выживаемость пациентов с ИЛФ. Длительная терапия пирфенидоном достоверно снижала ухудшение вентиляционной функции лёгких. На фоне терапии пирфенидоном наблюдалось достоверное снижение риска госпитализаций, обусловленных патологией дыхательной системы (отношение шансов 0,52; 95% доверительный интервал 0,36–0,77; p=0,001).

Проведенные исследования по переносимости и безопасности пирфенидона показали уменьшение числа случаев тяжёлого течения и смерти в группах пациентов, принимавших пирфенидон, по сравнению с показателями в группах плацебо.

После применения пирфенидона нежелательные эффекты в большинстве случаев были слабыми, исчезали при снижении дозы препарата и не имели неблагоприятных отдалённых последствий. Важно отметить, что ни в одном из проведённых исследований не было обнаружено увеличения частоты серьёзных или смертельных нежелательных явлений при использовании пирфенидона по сравнению с плацебо.

Согласно проведённым исследованиям длительное (от 13 до 51 месяцев) наблюдение за больными продемонстрировало хорошую переносимость лечения и стабилизацию течения заболевания в условиях антифибротической терапии пирфенидоном.

Раннее назначение противофиброзной терапии, включая пирфенидон, становится всё более

распространённым подходом в лечении фиброзирующих заболеваний лёгких, таких как фиброзирующий альвеолит и идиопатический лёгочный фиброз. Этот подход позволяет начать воздействие на патологические процессы в лёгких ещё до того, как возникнут выраженные функциональные нарушения, что может значительно улучшить прогноз заболевания и снизить риск развития серьёзных осложнений.

Важно, чтобы пациенты, получающие противофиброзную терапию, регулярно проходили медицинские обследования и контроль за побочными эффектами, особенно в начальные периоды лечения, чтобы своевременно выявить любые нежелательные явления и скорректировать дальнейшую тактику лечения.

В целом, результаты исследований подтверждают безопасность и хорошую переносимость пирфенидона у пациентов с фиброзирующими заболеваниями лёгких, что делает данный препарат эффективным средством для лечения этих состояний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Хохлов А. Л. — анализ и интерпретация результатов работы, критический пересмотр содержания текста рукописи, участие в редактировании текста рукописи; Кукес В. Г. — Рыбачкова Ю. В. — сбор данных литературы, написание текста рукописи, работа с источниками литературы, анализ и интерпретация полученных данных.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read, and approved the final version of the article before publication. Khokhlov AL — analysis and interpretation of the results of the work, critical revision of the content of the text of the manuscript, participation in editing the text of the manuscript; Rybachkova YuV — collecting literature data, writing the text of the manuscript, working with literature sources, analysis and interpretation of results.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хохлов Александр Леонидович — д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Председатель Совета по этике при Министерстве здравоохранения РФ, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: al460935@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0002-0032-0341

РИНЦ SPIN-код: 9389–8926

Рыбачкова Юлия Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: julia3111@mail.ru

https://orcid.org/0000-0001-8041-8770

РИНЦ SPIN-код: 4212–4932

ABOUT THE AUTHORS

Alexander L. Khokhlov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector and Head of the Pharmacology and Clinical Pharmacology Department of Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chairman of the Ethics Council under the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: al460935@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0002-0032-0341

RSCI SPIN-code: 9389–8926

Julia V. Rybachkova — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: julia3111@mail.ru

https://orcid.org/0000-0001-8041-8770

RSCI SPIN-code: 4212–4932

Список литературы / References

1. Идиопатический лёгочный фиброз. Клинические рекомендации, 2023. https://spulmo.ru/upload/kr/ILF_2024_draft.pdf [Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical guidelines, 2023].
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Jenkins RG, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, Buendía-Roldán I, Selman M, Travis WD, Walsh S, Wilson KC; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 1;198(5):e44-e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
3. Valeyre D, Duchemann B, Nunes H, et al. Interstitial Lung diseases. Respiratory epidemiology. *Eur Respir Monogr*. 2014;65:79-87. DOI:10.1183/2312508X.erm6514.
4. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct 1;174(7):810-6. doi: 10.1164/rccm.200602-163OC.
5. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Oct;150(4):967-72. doi: 10.1164/ajrccm.150.4.7921471.
6. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev*. 2012 Dec 1;21(126):355-61. doi: 10.1183/09059180.00002512.
7. Lee JH, Park HJ, Kim S, Kim YJ, Kim HC. Epidemiology and comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide cohort study. *BMC Pulm Med*. 2023 Feb 4;23(1):54. doi: 10.1186/s12890-023-02340-8.
8. Navaratnam V, Fleming KM, West J, Smith CJ, Jenkins RG, Fogarty A, Hubbard RB. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. *Thorax*. 2011 Jun;66(6):462-7. doi: 10.1136/thx.2010.148031.
9. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, Collard HR. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med*. 2014 Jul;2(7):566-72. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70101-8. Epub 2014 May 27. Erratum in: Lancet Respir Med. 2014 Jul;2(7):e12.
10. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010 Apr;35(4):821-9. doi: 10.1183/09031936.00005209.
11. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE Jr, Lancaster L, Sahn SA, Szwarcberg J, Valeyre D, du Bois RM; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011 May 21;377(9779):1760-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
12. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L, Lederer DJ, Nathan SD, Pereira CA, Sahn SA, Sussman R, Swigris JJ, Noble PW; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2083-92. doi: 10.1056/NEJMoa1402582. Epub 2014 May 18. Erratum in: N Engl J Med. 2014 Sep 18;371(12):1172.
13. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, Sato A, Kudoh S. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 May 1;171(9):1040-7. doi: 10.1164/rccm.200404-571OC.
14. Glassberg MK, Wijsenbeek MS, Gilberg F, Petzinger U, Kirchgaessler KU, Albera C. Effect of pirfenidone on breathlessness in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2019 Sep 30;54(3):1900399. doi: 10.1183/13993003.00399-2019.
15. Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Aug 26;10(8):e0136160. doi: 10.1371/journal.pone.0136160. Erratum in: PLoS One. 2015;10(10):e0140288.
16. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, D'Amico R, Richeldi L. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD003134. doi: 10.1002/14651858.CD003134.pub2.
17. Ley B, Swigris J, Day BM, Stauffer JL, Raimundo K, Chou W, Collard HR. Pirfenidone Reduces Respiratory-related Hospitalizations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Sep 15;196(6):756-761. doi: 10.1164/rccm.201701-0091OC.
18. Ley B, Raj R, Trzaskoma B, Morgenthien E, Stauffer J, Limb S, Swigris J. The effect of season on hospitalization and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with pirfenidone

versus placebo. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2018;197:A4526.

19. Welsh ET. Pirfenidone may slow lung function decline in patients with rheumatoid arthritis-ILD // Healio (21.09.2022). URL: https://www.healio.com/news/pulmonology/20220921/pirfenidone-may-slow-lung-function-decline-in-patients-with-rheumatoid-arthritisild
20. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, Fishman RS, Glaspole I, Glassberg MK, Glasscock KF, King TE Jr, Lancaster L, Lederer DJ, Lin Z, Pereira CA, Swigris JJ, Valeyre D, Noble PW, Wells AU. Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2016 May;71(5):429-35. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207011.
21. Corral M, Reddy S, Chang E, Broder M, Gokhale S, Raimundo A. Rates of adherence and persistence of antifibrotic therapies in the US medicare population. American Thoracic Society 2019 International Conference. B103 ILD: Therapy / RAPid: Rapid Abstract Discussion Session; Monday, May 20, 2019. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2019;199:A4094.
22. Визель А.А., Белевский А.С., Визель И.Ю. Идиопатический лёгочный фиброз: далеки ли мы от решения проблемы? *Практическая пульмонология*. 2019;1:38-44. [Vizel AA, Belevskiy AS, Vizel IYu. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: on the Way of Resolving the Problem. *Practical pulmonology*. 2019;1:38-44. (In Rus.).].
23. Lv X, Li K, Hu Z. Autophagy and Pulmonary Fibrosis. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1207:569-579. doi: 10.1007/978-981-15-4272-5_40.
24. Ogawa K, Miyamoto A, Hanada S, Takahashi Y, Murase K, Mochizuki S. The efficiacy and safety of long-term pirfenidone therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med*. 2018;18. DOI:10.2169/internalmedicine.0559-17.
25. Fleetwood K, McCool R, Glanville J, Edwards SC, Gsteiger S, Daigl M, Fisher M. Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017 Mar;23(3-b Suppl):S5-S16. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.3-b.s5.
26. Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020 Nov;144:110005. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110005.
27. Yoon HY, Park S, Kim DS, Song JW. Efficacy and safety of nintedanib in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2018 Oct 19;19(1):203. doi: 10.1186/s12931-018-0907-8.
28. Lancaster L, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, Fishman RS, Glaspole I, Glassberg MK, King TE Jr, Lederer DJ, Lin Z, Nathan SD, Pereira CA, Swigris JJ, Valeyre D, Noble PW. Safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: integrated analysis of cumulative data from 5 clinical trials. *BMJ Open Respir Res*. 2016 Jan 12;3(1):e000105. doi: 10.1136/bmjresp-2015-000105.
29. Marcos Ribes B, Sancho-Chust JN, Talens A, Arlandis M, Herraiz P, Chiner E, Aznar T. Effectiveness and safety of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Hosp Pharm*. 2020 Nov;27(6):350-354. doi: 10.1136/ejhpharm-2018-001806.
30. Baccioglu A, Kalpaklioglu AF, Devrim T. İdiyopatik Pulononer Fibrozisli Bir Hastada Pirfenidon Altında Gelişen Fotodermatit: Bir Ultraviyole Hatırlama Reaksiyonu. *Respiratory case reports*. 2020;9:2:79-82. DOI: 10.5505/respircase.2020.99267.
31. Vietri L, Cameli P, Perruzza M, Cekorja B, Bergantini L, d'Alessandro M, Refini RM, Pieroni M, Fossi A, Bennett D, Spalletti M, Mazzei MA, Sestini P, Rottoli P, Bargagli E. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: real-life experience in the referral centre of Siena. *Ther Adv Respir Dis*. 2020 Jan-Dec;14:1753466620906326. doi: 10.1177/1753466620906326.
32. Степанян И.Э., Зайцева А.С., Шергина Е.А., и др. Опыт длительного применения пирфенидона у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018; 27:4:77-80. [Stepanyan IE, Zaitseva AS, Shergina EA, et al. Experience of long-term use of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Clinical pharmacology and therapy*. 2018; 27:4:77-80.].

УДК: 616.62-003.7-089.878
DOI: 10.37489/2949-1924-0037
EDN: CKMQEL

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
CLINICAL CASE

CC BY 4.0

Лекарственно-индуцированный уролитиаз у ребёнка, осложнённый острым обструктивным повреждением почек: клинический случай

Шорманов И. С. [1], **Щедров Д. Н.** [1,2], **Жигалов С. А.** [1], **Гарова Д. Ю.** [3], **Соколов С. В.** [2], **Бабунина Е. Н.** [1]

[1] – ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация
[2] – ГБУЗ Ярославской области «Областная детская клиническая больница», Ярославль, Российская Федерация
[3] – ГБКУЗ Ярославской области «Центральная городская больница», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Цефтриаксон-индуцированная мочекаменная болезнь — редкая форма мочекаменной болезни в детском возрасте, и ещё реже она сопровождается постренальным (обструктивным) острым повреждением почек. Развитие её на фоне острого хирургического заболевания брюшной полости, по поводу которого проводится антибактериальная терапия, представляется сложным как с точки зрения диагностики, так и лечения. Представлен случай развития мочекаменной болезни на фоне лечения аппендикулярного перитонита, осложнённой тяжёлым острым обструктивным повреждением почек, купированным малоинвазивными методами с последующим разрешением обструкции.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; цефтриаксон; анурия; острое повреждение почек; перкутанная нефростомия

Для цитирования: Шорманов И. С., Щедров Д. Н., Жигалов С. А., Гарова Д. Ю., Соколов С. В., Бабунина Е. Н. Лекарственно-индуцированный уролитиаз у ребёнка, осложнённый острым обструктивным повреждением почек: клинический случай. *Пациентоориентированная медицина и фармация.* 2024;2(1):15–21. https://doi.org/10.37489/2949-1924-0037. EDN: CKMQEL.

Поступила: 26.02.2024. **В доработанном виде:** 05.03.2024. **Принята к печати:** 15.03.2024. **Опубликована:** 30.03.2024.

Drug-induced urolithiasis in a child complicated by acute obstructive kidney injury: clinical case

Igor S. Shormanov [1], **Dmitriy N. Shchedrov** [1,2], **Sergey A. Zhigalov** [1], **Daria Yu. Garova** [3], **Sergey V. Sokolov** [2], **Ekaterina N. Babunina** [1]

[1] – Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation
[2] – Regional Children's Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation
[3] – Central City Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Ceftriaxone-induced urolithiasis is a rare form of urolithiasis in childhood and is accompanied even less often by postrenal (obstructive) acute kidney injury. Its development against the background of acute surgical abdominal disease, for which antibacterial therapy is being performed, seems difficult both from the point of view of diagnosis and treatment. A case of the development of urolithiasis against the background of treatment of appendicular peritonitis complicated by severe acute obstructive kidney injury, which was stopped by minimally invasive methods with subsequent resolution of the obstruction, is presented.

Keywords: urolithiasis; ceftriaxone; anuria; acute kidney injury; percutaneous nephrostomy

For citation: Shormanov IS, Shchedrov DN, Zhigalov SA, Garova DYu, Sokolov SV, Babunina EN. Drug-induced urolithiasis in a child complicated by acute obstructive kidney injury: clinical case. *Patient-oriented medicine and pharmacy.* 2024;2(1):15–21. https://doi.org/10.37489/2949-1924-0037. EDN: CKMQEL.

Received: 26.02.2024. **Revision received:** 05.03.2024. **Accepted:** 15.03.2024. **Published:** 30.03.2024.

Актуальность / Relevance

Цефтриаксон-индуцированная мочекаменная болезнь, несмотря на повсеместное применение данного антибактериального препарата — нечастое состояние в педиатрической практике, однако, оно не является казуистикой [1]. Ряд авторов описывает достаточно крупные серии наблюдений — 31 пациент (*Li N., 2014 г.*) и 15 пациентов (*Shen X., 2014 г.*) [2, 3]. В ряде случаев отмена препарата может привести к снижению его концентрации в моче и самостоятельной регрессии процесса, однако, риск формирования агрегации фосфата кальция и цефтриаксона с быстрым формированием конкрементов малой плотности, забивающих мочеточники и приводящих к формированию «каменной дорожки» и обструктивных осложнений — не является ничтожным [4].

Клиническое наблюдение / Clinical case

На протяжении 10 лет мы наблюдали 4 случая развития цефтриаксон-индуцированной мочекаменной болезни на 629 случаев назначения цефтриаксона (0,63%). Возраст пациентов составил 4, 7, 11 и 12 лет. Во всех случаях ранее не отмечалась не только мочекаменной болезни, но и каких-либо иных заболеваний почек. Отсутствие конкрементов на начало лечения подтверждалось ультразвуковым исследованием мочевыводящей системы. Срок от начала приёма цефтриаксона до развития клинической симптоматики составил 6,4±1,9 суток. В нашей серии только в одном случае данное состояние имело клинические проявления, в трёх остальных — констатировано асимптоматическое образование конкремента, самостоятельно редуцированное.

Приводим наблюдение пациента с развитием цефтриаксон-индуцированной мочекаменной болезни, осложнённой острым повреждением почек, вызванным двусторонней обструкцией мочеточников.

Пациент Илья Б., 2012 г.р. (12 лет) поступил в клинику 22.12.2023 с картиной осложнённого аппендицита, болен на протяжении 47 часов, ранее за медицинской помощью не обращался. Госпитализирован в экстренном порядке. При поступлении состояние средней тяжести, умеренный эксикоз. В общем анализе крови (22.12.2023): эритроциты (эр) — $4{,}77*10^{12}$/л, Hb — 136 г/л; лейкоциты (л) — $11{,}77*10^{9}$; тромбоциты (тр) — 163; палочкоядерные нейтрофилы (п) — 4, сегментоядерные нейтрофилы (с) — 84, моноциты (м) — 6, лимфоциты (л) — 6. Оперирован через 2 часа после предоперационной подготовки в объёме аппендэктомии, резекции сальника, санации брюшной полости, дренировании брюшной полости «сигарным» дренажем. В периоперационной антибиотикопрофилактике — амоксиклав 1200 мг внутривенно однократно, согласно принятому протоколу. Послеоперационный клинический диагноз — гангренозный аппендицит, рыхлый инфильтрат. В послеоперационном периоде госпитализирован в реанимационное отделение для интенсивной терапии и наблюдения, назначен цефтриаксон по 1 г 4 р/д внутривенно.

Послеоперационный период без осложнений, однако с медленным восстановлением пассажа кишечника — плохо купируемым парезом кишечника. Дренаж из брюшной полости удалён на 3-и сутки. Лечение в условиях отделения реанимации проведено в течение 6 суток. Переведён в отделение хирургии 28.12.2023. При переводе: состояние удовлетворительное, перистальтика отчётливая, стул самостоятельный. Заживление раны первичное. 31.12.2023 в вечерние часы появились боли в животе, многократная рвота, умеренное снижение диуреза до 0,7 мл/кг/час. Последнее расценено, как гипогидратация на фоне потерь жидкости. В клиническом анализе крови: нарастание воспалительной реакции (см. таблицу). Проводилась инфузионная терапия в объёме 1500 мл/сутки кристаллоидными растворами. Клиническая картина и данные анамнеза не исключали спаечную непроходимость, в связи с чем, выполнена серия рентгенограмм с барием (рис. 1), на которых отмечается удовлетворительный пассаж контраста.

01.01.2024 в утренние часы констатировано ухудшение состояния. Ребёнок вялый. Нарастают отёки. Последняя микция — самостоятельная, небольшим количеством в 7–00, в последующем не мочился, мочи по катетеру 10 мл, констатирована анурия. В биохимическом анализе крови общий белок — 57,0 г/л; альбумин — 32,8 г/л; калий — 6,08 ммоль/л; натрий — 126,4 ммоль/л; хлориды — 91,0 ммоль/л; мочевина — 41,2 ммоль/л; креатинин — 799 ммоль/л; СРБ — 70,9 мг/л (см. таблицу).

Выполнена коагулограмма: АЧТВ — 77,5 (норма 24–35); тромбиновое время — 33,7 с; МНО — 2,83 МЕ (норма 0,8–1,2).

По результатам ультразвукового исследования мочевыводящей системы: почки расположены типично, контуры ровные, чёткие, паренхима повышенной эхогенности, дифференцировка «размыта», утолщена, диффузно неоднородна. Размеры: справа — 110 х 52 мм; паренхима 11–16 мм, слева — 110 х 43 мм; паренхима 16 мм. Чашечно-лоханочная система справа: лоханка 22 мм; чашечки 13 мм, слева лоханка 16 мм, чашечки 9 мм. В чашечках обеих почек гиперэхогенные включения до 5 мм в диаметре, с акустической тенью (см. рис. 2). Область надпочечников без видимых изменений. Мочеточники: правый — 6 мм

в диаметре, в н/трети каменная дорожка из малых фрагментов конкрементов 15 мм, левый — 5 мм в диаметре, в 14 мм от лоханочно-мочеточникового соустья визуализируется конкремент 3,5 мм в диаметре, в н/трети каменная дорожка из малых конкрементов 20 мм. Мочевой пузырь: сокращён.

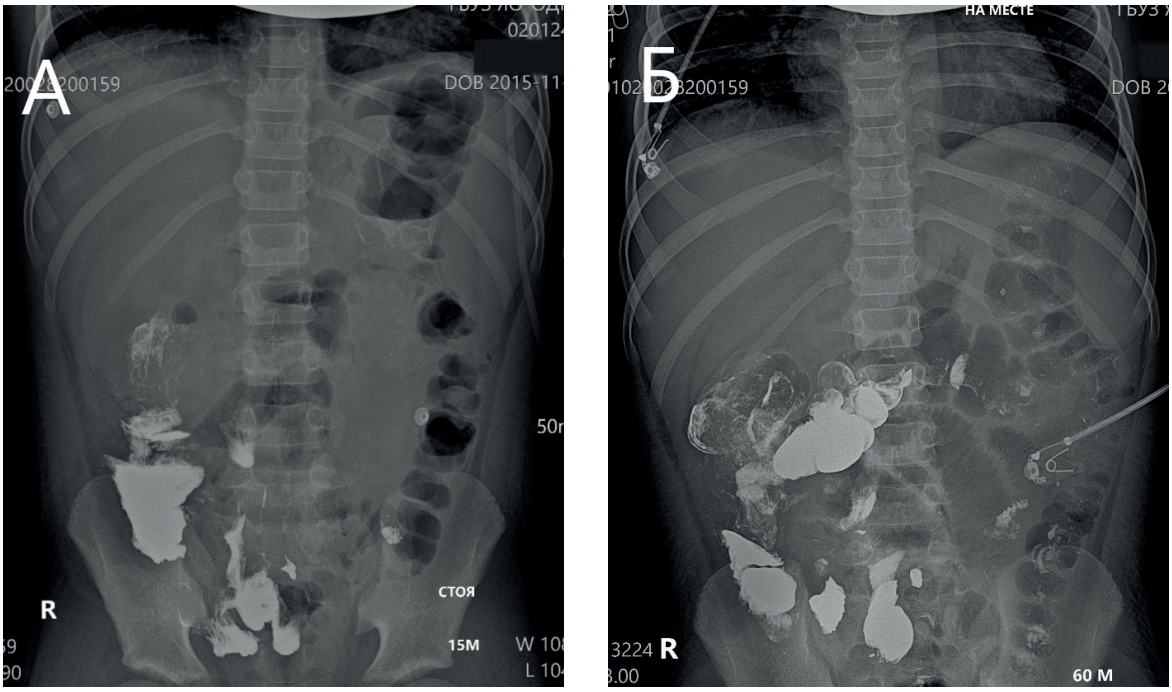
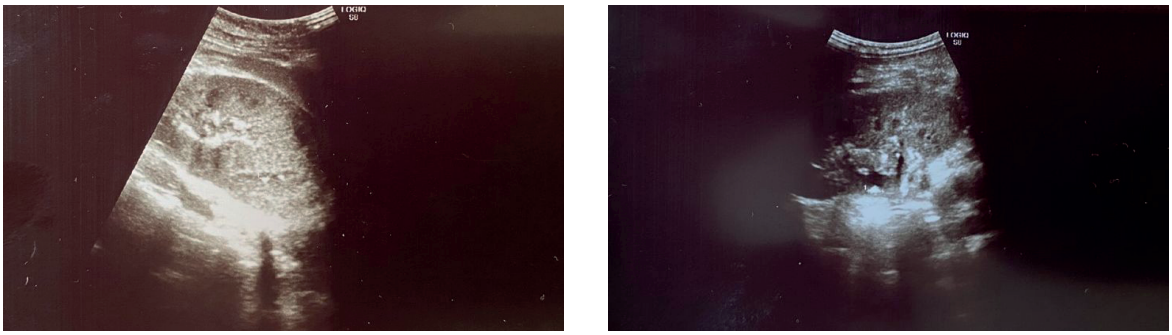


Рис. 1. Рентгенограмма желудочно-кишечного тракта с барием. А. 5 часов от дачи бария. Б. 10 часов от дачи бария
Figure 1. X-ray of the gastrointestinal tract with barium. A. 5 hours from the barium submissions. Б. 10 hours from the barium submissions



A *B*

Рис. 2. А. Правая почка. В. Левая почка. Ультразвуковая картина. Паренхима повышенной эхогенности, дифференцировка «размыта», утолщена, диффузно неоднородна. В чашечках обеих почек гиперэхогенные включения 5 мм в диаметре с акустической тенью
Figure 2. A. Right kidney. B. Left kidney. Ultrasound picture. The parenchyma has increased echogenicity, the differentiation is "blurred", thickened, and diffusely heterogeneous. In the calyces of both kidneys there are hyperechoic inclusions 5 mm in diameter with an acoustic shadow

С учётом развития картины острого повреждения почек 3 стадии (снижение рСКФ до <35 мл/мин на 1,73 м^2 и/или анурия в течение ≥12 часов [5]), принято решение о выполнении экстренной разгрузки почек путём выполнения чрескожной пункционной нефростомии (ЧПНС) с двух сторон дренажами ch №7 «МИТ» (Россия) под контролем УЗИ.

По дренажам — моча с незначительной примесью крови, под давлением. За первые сутки суммарный диурез 3,2 мл/кг/час. В терапии замена цефтриаксона на цефотаксим в дозировке 1 г 2 р/д внутривенно. Нормализация показателей экскреторной функции почек — через 2 суток (см. таблицу). В последующем, к 6-м суткам — снижение суммарного диуреза

до 2,2 мл/кг/час. При контрольном УЗИ почек на 10-е сутки после вмешательства: каменная дорожка в мочеточниках не определяется, в ЧЛК конкременты не определяются. Начата «тренировка» нефростомических дренажей с их временным пережатием. Дренажи удалены на 14–15-е сутки по восстановлении беспрепятственного уретрального диуреза. Выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение нефролога и уролога на 17-е сутки.

Окончательный клинический диагноз: мочекаменная болезнь: конкременты мочеточников и лоханок с двух сторон. Обструкция мочеточников в н/трети солевыми сгустками с двух сторон. Острое повреждение почек, 3 стадия. Вторичный калькулёзный пиелонефрит двухсторонний. Гангренозно-перфоративный аппендицит, рыхлый инфильтрат от 22.12.2023.

Таблица. Биохимические показатели крови
Table. Biochemical blood parameters

Дата	Общий белок (г/л)	Альбумин (г/л)	Мочевина (ммоль/л)	Креатинин (мкмоль/л)	Na (ммоль/л)	K (ммоль/л)	Cl (ммоль/л)	СРБ (мг/л)
24.12.2023	44,5	32,6	2,74	52,9	138,1	3,12	103,8	93,26
01.01.2024	57,0	32,8	41,2	799,0	126,4	6,08	91,0	70,9
02.01.2024	50,3	32,1	33,9	629,0	130,6	4,90	100,0	68,8
03.01.2024	53,1	35,9	14,93	148,2	143,3	4,31	108,9	63,3
09.01.2024	59,1	-	3,9	7,5	-	-	-	6,4

Обсуждение / Discussion

Предпосылками к образованию цефтриаксон-индуцированных мочевых конкрементов является элиминация с мочой 67% препарата [1]. Образование осадка из кальциевых солей цефтриаксона хорошо изучено *in vitro* с раствором хлорида кальция в дистиллированной воде, однако механизм образования остаётся до конца не ясным. Предпосылкой является высокая скорость агрегации осадка кальциевой соли цефтриаксона [6].

Практически все авторы отмечают развитие цефтриаксон-индуцированной мочекаменной болезни у пациентов без какого-либо анамнеза, связанного с мочекаменной болезнью, и вообще без патологии органов мочевыводящей системы [1, 3, 7].

Срок формирования конкрементов может быть различен. Отмечены случаи формирования конкремента на 3–5 день приёма препарата, при этом дозировка и кратность приёма не были завышены [1]. *Lin H.* (2020 г.) отмечал начало обструктивных явлений через 10 часов — 3 суток приёма, однако дозировка была максимально допустимой с учётом возраста [7]. *Li N.* (2014 г.) указывает средний срок развития обструкции 5,2 суток и среднюю дозировку 86,7 мг/кг/сутки [2]. Опубликованы и иные данные — *Zhang Y.* (2016 г.), проводя анализ 31 исследования, включающего 161 пациента, указал, что из 49 пациентов с известной дозировкой только у 8 она была в пределах рекомендуемой и у 41 существенно завышена [8]. Эти данные согласуются с мнением *Mohkam M.* (2007 г.), который указывал, что при дозировке 100 мг/кг/сутки нефролитиаз, ассоциированный с цефтриаксоном, формируется у 8,3% детей, а при дозировке 75 мг/кг/сутки только у 1,4% [9].

Представляет интерес анализ конкрементов, полученных от пациентов и в искусственной экспериментальной среде. Плотность цефтриаксон-индуцированных конкрементов, как правило, невысока и составляет 423±122 мг/см^3, что существенно ниже плотности оксалата кальция — 1274±95 и фосфата кальция — 2005±187; по шкале Хаунсфилда их плотность колеблется в диапазоне 190–250 единиц [1]. Инфракрасная спектрометрия демонстрирует преобладание непосредственно цефтриаксона (90%) над фосфатом кальция (10%) [9]. Данные положения находят своё подтверждение не только в лабораторной и клинической практике, но и в эксперименте на животных [8].

Двухсторонний процесс характерен для данной формы мочекаменной болезни и составляет до 60% случаев [1]. Другие авторы отмечают практически всегда двухсторонний процесс, так *Lin H.* (2020) в когорте из 15 пациентов у всех отмечал билатеральную обструкцию [7].

Наиболее рациональной тактикой принято считать установку стента на фоне обструкции [1]. Однако существует мнение о невозможности установки стента и необходимости использования более жёсткого наружного мочеточникового катетера — *Lin H.*

(2020 г.). Автор применял его в своей когорте из 15 пациентов наравне с мочеточниковым стентом [7]. *Chauhan V. S.* (2015 г.), наоборот, предпочитал дренирование жёстким наружным катетером, обосновывая выбор малой продолжительностью дренирования, в его исследовании необходимый срок не превышал 5–7 дней [10]. *Li N.* (2014 г.) из 31 анализируемого пациента был вынужден прибегнуть к стентированию у 21 пациента. При этом, в 9 случаях имела успех консервативная терапия (спазмолитики, ощелачивание мочи, антибактериальная и гормональная терапия), в 1 — потребовалась контактная уретеролитотрипсия с последующим гемодиализом ввиду невозможности проведения стента или катетера [2]. Характерно, что формирование конкрементов очень малой фракции по типу «песка» существенно снижает эффективность любого варианта литотрипсии [12]. *Shen X* (2014 г.) в когорте из 15 пациентов, у 9 — выполнял стентирования, у четырёх — катетеризации мочеточников, у одного — чрескожную пункционную нефростомию и у одного пациента — уретеролитотомию [3].

Заключение / Conclusion

Индуцированная применением цефтриаксона мочекаменная болезнь, отмечается не часто, составляя менее 0,1% случаев его назначения в урологической практике. Наиболее высокий риск развития цефтриаксон-индуцированной нефропатии отмечается при сочетании ряда неблагоприятных факторов: высокая дозировка, эксикоз, вынужденно низкая активность пациента в послеоперационном периоде. Наиболее опасным осложнением при данной форме уролитиаза является острое повреждение почек, обусловленное быстрым формированием конкрементов с двух сторон в виде «каменой дорожки» в обоих мочеточниках с последующей обструкцией, требующее ургентных мер по её устранению. Наиболее оптимальной тактикой в данных случаях является ЧПНС, что связано с частым затруднением стентирования мочеточника при его обтурации и невозможность проведения дистанционной литотрипсии ввиду малых размеров конкремента и образования солевой взвеси.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Шорманов И. С. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Щедров Д. Н. — ответственность за целостность всех частей статьи, написание текста, выполнение оперативного вмешательства; Жигалов С. А. — редактирование, сбор и обработка материала; Гарова Д. Ю. — редактирование, сбор и обработка материала; Соколов С. В. — редактирование, сбор и обработка материала, участие в оперативном вмешательстве; Бабунина Е. Н. — сбор и обработка материала.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Shormanov IS — concept and design of the study, editing; Shchedrov DN — responsibility for the integrity of all parts of the article, writing the text, performing surgery; Zhigalov SA — editing, collection and processing of the material; Garova DYu — editing, collection and processing of the material; Sokolov SV — editing, collection and processing of the material, participation in surgical intervention; Babunina EN — collection and processing of the material.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шорманов Игорь Сергеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0002-2062-0421

РИНЦ SPIN-код: 7772–8420

ABOUT THE AUTHORS

Igor S. Shormanov — Doctor of Medicine, Professor, Head. Department of Urology with Nephrology FSBEI HE "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0002-2062-0421

RSCI SPIN-code: 7772–8420

Щедров Дмитрий Николаевич — д. м. н., доцент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. отделением детской уроандрологии ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», Ярославль, Российская Федерация
e-mail: shedrov.dmitry@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-0686-0445
РИНЦ SPIN-код: 7354–7379

Жигалов Сергей Алексеевич — к. м. н., доцент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация
e-mail: sergey.zhigalow@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-2464-572X
РИНЦ SPIN-код: 8959–9556

Гарова Дарья Юрьевна — врач детский уролог-андролог ГБУЗ ЯО Центральная Городская Больница, Ярославль, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: dar.garova@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0003-4457-9694
РИНЦ SPIN-код: 5789–8889

Соколов Сергей Вячеславович — к. м. н., зам. главного врача ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница» по хирургической помощи, Ярославль, Российская Федерация
e-mail: sokolovsergey@indox.ru
https://orcid.org/0000-0002-3176-8229
РИНЦ SPIN-код: 7733–0628

Бабунина Екатерина Николаевна — студентка 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация
e-mail: babuninakatusha2002@mail.ru
https://orcid.org/0009-0001-8651-279X

Dmitriy N. Shchedrov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Urology with Nephrology of the Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head. Department of Pediatric Uroandrology, State Budgetary Institution Yaroslavl Regional Children's Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation
e-mail: shedrov.dmitry@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-0686-0445
RSCI SPIN-code: 7354–7379

Sergey A. Zhigalov — Ph. D., Associate Professor of the Department of Urology and Nephrology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation.
e-mail: sergey.zhigalow@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-2464-572X
RSCI SPIN-code: 8959–9556

Daria Yu. Garova — doctor pediatric urologist-andrologist GBUZ YaO Central City Hospital, Yaroslavl, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: dar.garova@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0003-4457-9694
RSCI SPIN-code: 5789–8889

Sergey V. Sokolov — Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician of the Regional Children's Clinical Hospital for surgical care, Yaroslavl, Russian Federation
e-mail: sokolovsergey@indox.ru
https://orcid.org/0000-0002-3176-8229
RSCI SPIN-code: 7733–0628

Ekaterina N. Babunina — 5th year student of the Pediatric Faculty of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation
e-mail: babuninakatusha2002@mail.ru
https://orcid.org/0009-0001-8651-279X

Список литературы / References

1. Du Y, Kang M, Mena J, Stoller ML, Ho SP, Li J. Structure and elemental composition of Ceftriaxone induced pediatric nephrolithiasis. *Urolithiasis*. 2021 Aug;49(4):309-320. doi: 10.1007/s00240-020-01231-5.
2. Li N, Zhou X, Yuan J, Chen G, Jiang H, Zhang W. Ceftriaxone and acute renal failure in children. *Pediatrics*. 2014 Apr;133(4):e917-22. doi: 10.1542/peds.2013-2103.
3. Shen X, Liu W, Fang X, Jia J, Lin H, Xu M, Geng H. Acute kidney injury caused by ceftriaxone-induced urolithiasis in children: a single-institutional experience in diagnosis, treatment and follow-up. *Int Urol Nephrol*. 2014 Oct;46(10):1909-14. doi: 10.1007/s11255-014-0742-x.
4. Djomehri SI, Candell S, Case T, Browning A, Marshall GW, Yun W, Lau SH, Webb S, Ho SP. Mineral density volume gradients in normal and diseased human tissues. *PLoS One*. 2015 Apr 9;10(4):e0121611. doi: 10.1371/journal.pone.0121611.
5. Kellum JA, Lameire N; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and manage-

ment of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013 Feb 4;17(1):204. doi: 10.1186/cc11454.

6. Chutipongtanate S, Thongboonkerd V. Ceftriaxone crystallization and its potential role in kidney stone formation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Mar 18;406(3):396-402. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.02.053.
7. Lin H, Geng H, Xu G, Fang X, He L, Xu M. The Application of External Ureteral Catheters in Children With Acute Kidney Injury Caused by Ceftriaxone-Induced Urolithiasis. *Front Pediatr*. 2020 Apr 22;8:200. doi: 10.3389/fped.2020.00200. Erratum in: Front Pediatr. 2020 Sep 02;8:513.
8. Zhang Y, Ning B, Zhu H, Cong X, Zhou L, Wang Q, Zhang L, Sun X. Characterizing ceftriaxone-induced urolithiasis and its associated acute kidney injury: an animal study and Chinese clinical systematic review. *Int Urol Nephrol*. 2016 Jul;48(7):1061-9. doi: 10.1007/s11255-016-1273-4.
9. Mohkam M, Karimi A, Gharib A, Daneshmand H, Khatami A, Ghojevand N, Sharifian M. Ceftriaxone associated nephrolithiasis: a prospective study in 284 children. *Pediatr Nephrol*. 2007 May;22(5):690-4. doi: 10.1007/s00467-006-0401-2.
10. Dorea JG. Calcium and phosphorus in human milk. *Nutr Res*. 1999;19(5):709–739.
11. Chauhan VS, Bansal R, Ahuja M. Comparison of efficacy and tolerance of short-duration open-ended ureteral catheter drainage and tamsulosin administration to indwelling double J stents following ureteroscopic removal of stones. *Hong Kong Med J*. 2015 Apr;21(2):124-30. doi: 10.12809/hkmj144292.
12. Akl KF, Masri AT, Hjazeen MM. Acute urine retention induced by ceftriaxone. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011 Nov;22(6):1226-8.

УДК: 617.55-007.43:616-018-007.17-089
DOI: 10.37489/2949-1924-0038
EDN: DDOYGS

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ
CLINICAL OBSERVATIONS

CC BY 4.0

Результаты хирургического лечения грыж передней брюшной стенки у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани

Рыбачков В. В., Садижов Н. М., Кабанов Е. Н., Дряженков И. Г., Тевяшов А. В., Дубровина Д. Е., Авакян Е. И.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,Ярославль,Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Проблема хирургического лечения грыж передней брюшной стенки остаётся актуальной. Несмотря на внедрение новых технологий результаты оперативных вмешательств нельзя признать удовлетворительными. Развитию грыж и их рецидивов способствует синдром дисплазии соединительной ткани (ДСТ), который проявляется фенотипическими признаками, нарушениями со стороны вегетативной нервной системы и морфологическими изменениями структуры соединительной ткани.

Цель исследования. Улучшить результаты хирургического лечения грыж передней брюшной стенки у больных с синдромом ДСТ.

Материалы и методы. Основу работы составили клинические наблюдения и исследования у 497 больных с грыжами передней брюшной стенки. Преобладали паховые (29%) и послеоперационные грыжи (21%). В структуре рецидивных грыж чаще наблюдались послеоперационные (47%) и паховые (42%) грыжи. Герниоаутопластика выполнена у 31%, пластика с применением сетчатого эндопротеза — у 54%, эндоскопическая герниопластика — у 15% больных. Выполнена оценка выраженности клинических, морфологических и метаболических признаков синдрома ДСТ. В качестве маркера метаболизма соединительной ткани определяли концентрацию свободного гидроксипролина в крови. Оценку состояния вегетативной нервной системы производили методом вариационной пульсометрии. Для оценки состояния коллагена в соединительной ткани выполнено морфологическое исследование апоневрозов мышц передней брюшной стенки в клинике и эксперименте.

Результаты. Установлено, что общая частота ДСТ при грыжах передней брюшной стенки составила 48%. Наибольшая встречаемость ДСТ выявлена при рецидивных грыжах (70%). Исследования уровня свободного гидроксипролина при грыжах живота показали зависимость данного маркера от степени ДСТ. При рецидивных грыжах выявлена наибольшая интенсивность биодеградации коллагена. Исследование функционального состояния вегетативной нервной системы выявило преобладание симпатической активности при грыжах брюшной стенки с ростом индекса напряжения более чем в 4 раза. Нарастание тяжести ДСТ сопровождается ростом симпатической активности. Гистологические исследования у пациентов с грыжами живота показали характерные изменения морфологической структуры соединительной ткани. Статистически достоверно отличались средняя толщина, удельная площадь, яркость окрашивания и ориентация волокон коллагена при послеоперационных и рецидивных грыжах относительно группы с первичными грыжами ($p<0,05$). Дополнительно выполнен эксперимент на 30 лабораторных животных (белые крысы) для определения оптимальных условий заживления апоневроза передней брюшной стенки. Выявлено активирующее влияние прозерина на процесс гистогенеза в ране. По результатам исследования проведена оценка хирургического лечения грыж в зависимости от варианта герниопластики и выраженности ДСТ. Установлено, что с увеличением тяжести ДСТ частота рецидивов повышается в 2,2–3,4 раза. При прогрессировании ДСТ частота рецидивов возрастала более чем в 2 раза. Использование эндоскопического метода герниопластики позволило снизить риск формирования повторных грыж в 9 раз.

Выводы. При грыжах наружной локализации частота ДСТ колеблется от 34 до 70%. У пациентов с синдромом ДСТ после герниоаутопластики частота рецидивов грыж выше в 3,4 раза. Медикаментозная коррекция симпатической активности в сочетании с аллопластикой в эксперименте повышает интенсивность синтеза коллагена на 36%. Выбор метода грыжесечения должен определяться разновидностью грыжи, возрастом больных и выраженностью ДСТ.

Ключевые слова: грыжа передней брюшной стенки; дисплазия соединительной ткани; оперативное лечение

Для цитирования: Рыбачков В. В., Садижов Н. М., Кабанов Е. Н., Дряженков И. Г., Тевяшов А. В., Дубровина Д. Е., Авакян Е. И. Результаты хирургического лечения грыж передней брюшной стенки у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани. *Пациентоориентированная медицина и фармация.* 2024;2(1):22–28. https://doi.org/10.37489/2949-1924-0038. EDN: DDOYGS.

Поступила: 29.02.2024. **В доработанном виде:** 15.03.2024. **Принята к печати:** 20.03.2024. **Опубликована:** 30.03.2024.

Results of surgical treatment of hernias of the anterior abdominal wall in patients with connective tissue dysplasia syndrome

Vladimir V. Rybachkov, Nasrula M. Sadizhov, Evgeny N. Kabanov, Igor G. Dryazhenkov, Aleksandr V. Tevyashov, Dina E. Dubrovina, Evgenia I. Avakian

Yaroslavl State Medical University,Yaroslavl,Russian Federation

Abstract

Relevance. The problem of surgical treatment of hernias of the anterior abdominal wall remains relevant. Despite the introduction of new technologies, the results of surgical interventions cannot be considered satisfactory. The development of hernias and their relapses is facilitated by connective tissue dysplasia syndrome, which manifests as phenotypic signs, disorders of the autonomic nervous system, and morphological changes in the structure of the connective tissue.

Objective. To improve the results of surgical treatment of hernias of the anterior abdominal wall in patients with connective tissue dysplasia syndrome.

Materials and methods. The study was based on clinical observations and studies of 497 patients with hernias of the anterior abdominal wall. Inguinal (29%) and postoperative hernias (21%) predominated. In the structure of recurrent hernias, postoperative (47%) and inguinal (42%) hernias were more often observed. Hernioautoplasty was performed in 31%, plastic surgery using a mesh endoprosthesis — in 54%, endoscopic hernioplasty — in 15% of patients. The severity of the clinical, morphological, and metabolic signs of connective tissue dysplasia syndrome was assessed. The concentration of free hydroxyproline in the blood was determined as a marker of connective tissue metabolism. The state of the autonomic nervous system was assessed using variational pulsometry. To assess the state of collagen in connective tissue, a morphological study of the aponeuroses of the muscles of the anterior abdominal wall was performed in the clinic and experiment.

Results. The overall incidence of dysplasia in hernias of the anterior abdominal wall was 48%. The highest incidence of connective tissue dysplasia was detected in recurrent hernias (70%). Studies of the level of free hydroxyproline in abdominal hernias have shown the dependence of this marker on the degree of connective tissue dysplasia. In cases of recurrent hernias, the highest intensity of collagen biodegradation was observed. A study of the functional state of the autonomic nervous system revealed a predominance of sympathetic activity in abdominal wall hernias with an increase in the tension index by more than 4 times. An increase in the severity of dysplasia is accompanied by an increase in sympathetic activity. Histological studies in patients with abdominal hernias revealed characteristic changes in the morphological structure of the connective tissue. The average thickness, specific area, brightness of staining, and orientation of collagen fibers in postoperative and recurrent hernias were significantly different compared to the group with primary hernias ($p<0.05$). Additionally, an experiment was performed on 30 laboratory animals (white rats) to determine the optimal conditions for healing of the aponeurosis of the anterior abdominal wall. The activating effect of prozerin on the process of histogenesis in the wound was revealed. Based on the results of the study, the surgical treatment of hernias was assessed depending on the type of hernioplasty and the severity of connective tissue dysplasia. It has been established that with increasing severity of dysplasia, the frequency of relapses increases by 2.2–3.4 times. With the progression of dysplasia, the frequency of relapses increased by more than twice. The use of the endoscopic hernioplasty method reduced the risk of recurrent hernias by 9 times.

Conclusion. In externally localized hernias, the incidence of connective tissue dysplasia ranges from 34% to 70%. In patients with connective tissue dysplasia syndrome after hernia autoplasty, the frequency of hernia recurrence is 3.4 times higher. Drug correction of sympathetic activity along with alloplasty increased collagen synthesis intensity by 36%. The choice of hernia repair method should be determined by the type of hernia, the age of the patient, and the severity of connective tissue dysplasia.

Keywords: hernia of the anterior abdominal wall; connective tissue dysplasia; surgical treatment

For citation: Rybachkov VV, Sadizhov NM, Kabanov EN, Dryazhenkov IG, Tevyashov AV, Dubrovina DE, Avakian EI. Results of surgical treatment of hernias of the anterior abdominal wall in patients with connective tissue dysplasia syndrome. *Patient-oriented medicine and pharmacy.* 2024;2(1):22–28. https://doi.org/10.37489/2949-1924-0038. EDN: DDOYGS.

Received: 29.02.2024. **Revision received:** 15.03.2024. **Accepted:** 20.03.2024. **Published:** 30.03.2024.

Актуальность / Relevance

Проблема хирургического лечения грыж передней брюшной стенки остаётся актуальной. По статистике в России ежегодно выполняются более 200 тыс. грыжесечений. Несмотря на внедрение новых технологий, результаты оперативных вмешательств нельзя признать удовлетворительными. При грыжесечениях с аутопластикой частота рецидивов достигает 46% [1, 2].

Развитию грыж и их рецидивов после различных вариантов герниопластики способствует синдром дисплазии соединительной ткани (ДСТ), для которого характерно нарушение образования коллагена в соединительной ткани и, как следствие, снижение её устойчивости к физическим нагрузкам. Дисплазия соединительной ткани проявляется фенотипическими признаками, нарушениями

со стороны вегетативной нервной системы, а также морфологическими изменениями структуры соединительной ткани [3, 4].

Несмотря на актуальность данной проблемы в настоящее время нет определённого ответа о степени причастности дисплазии соединительной ткани к формированию грыж, особенно рецидивных, а также к результатам хирургического лечения в зависимости от выраженности данного синдрома, что стало предпосылкой для проведения настоящего исследования.

Цель исследования / Objective of the study

Улучшить результаты хирургического лечения грыж передней брюшной стенки у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани.

Материалы и методы / Materials and Methods

Основу работы составили клинические наблюдения и специально проведённые исследования у 497 больных с грыжами передней брюшной стенки, проходивших лечение в клинике госпитальной хирургии. Среди обследованных было 307 мужчин (62%) и 190 женщин (38%) в возрасте от 18 до 80 лет, средний возраст составил 56,3±10,1 лет. Преобладали паховые (29%) и послеоперационные грыжи (21%). Женщин с послеоперационными грыжами было в 1,5 раза больше, чем мужчин. В зависимости от размера грыжевых ворот послеоперационных грыж, по классификации Chevrel J. P. преобладали «W2» (5–10 см) (70% пациентов). Ущемлением наиболее часто осложнялись пупочные и послеоперационные грыжи (по 41% соответственно) у пациентов в возрасте от 60 лет до 75 лет, преимущественно у женщин. В структуре рецидивных грыж чаще наблюдались послеоперационные (47%) и паховые (42%) грыжи. Наиболее часто рецидивные грыжи встречались в возрасте от 60 лет до 75 лет (56%).

Методы исследования были направлены на оценку выраженности клинических, морфологических и метаболических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани. Для определения фенотипических маркеров соединительнотканной дисплазии и оценки степени её тяжести использовали классификацию Т. Милковска — Димитровой и А. Каркашова (1987 г.), согласно которой признаки ДСТ делятся на главные и второстепенные. К главным относятся: арахнодактилия, плоскостопие, миопия, деформации грудной клетки и позвоночника, гипермобильность суставов, гиперрастяжимость и дряблость кожи, варикозное расширение вен, долихостеномелия, деформации конечностей; к второстепенным — вывихи и подвывихи суставов, аномалии зубов и ушных раковин, птеригодактилия и другие стигмы дизэмбриогенеза. Лёгкую степень дисплазии соединительной ткани диагностировали при наличии двух главных признаков, среднюю — 3 главных и 2–3 второстепенных или 3–4 главных и 1–2 второстепенных. Тяжёлая степень определялась при наличии 5 главных и 3 второстепенных признаков.

В качестве маркера метаболизма соединительной ткани определяли концентрацию свободного гидроксипролина в периферической крови по методике Шараева П. Н. (1981 г.) у 44 больных с грыжами передней брюшной стенки, у которых в 66% случаев имелась соединительнотканная дисплазия. Оценку состояния вегетативной нервной системы производили методом вариационной пульсометрии у 100 больных с грыжами живота различной локализации, среди которых в 69% случаев имела место ДСТ. Группы контроля составили пациенты без грыж и признаков соединительнотканной дисплазии.

Для оценки состояния коллагена в соединительной ткани выполнено морфологическое исследование апоневрозов мышц передней брюшной стенки у 63 пациентов с грыжами живота. Изучены следующие показатели: средняя толщина волокон (СТВ, в мкм), удельная площадь волокон (УПВ, в %), яркость окрашивания волокон (ЯОВ, в Ед.), ориентация волокон (ОВ, в %) коллагена. Для изучения обмена коллагена и влияния полипропиленовых эндопротезов с коллагеновым покрытием дополнительно выполнено экспериментальное исследование на 30 лабораторных животных (белые крысы).

Герниоаутопластика выполнена у 155 (31%), герниопластика с применением сетчатого эндопротеза — у 266 (54%) и эндоскопическая пластика у — 76 (15%) больных. По результатам всех исследований была произведена оценка результатов хирургического лечения грыж передней брюшной стенки в зависимости от варианта герниопластики и выраженности синдрома ДСТ.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Выявлены наиболее диагностически значимые фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани. Из главных признаков ДСТ чаще встречались варикозное расширение вен у 140 (28%), плоскостопие — у 113 (23%) и патология позвоночника — у 111 (22%). Из второстепенных доминировали приросшие мочки ушей — у 231 (47%), передняя диастема — у 185 (37%) и патологический прикус — у 174 (35%) пациентов.

Установлено, что общая частота дисплазии при грыжах передней брюшной стенки составила 48%. Лёгкая степень определена у 34%, умеренная у 14% больных. Пациентов с тяжёлой степенью дисплазии не было. При косых паховых грыжах частота

показателя составила 37%, при прямых паховых — 34%, при бедренных — 50%, при пупочных — 50%, при грыжах белой линии живота — 52%, при послеоперационных — 58%, при ущемлённых — 56%. Наибольшая встречаемость соединительнотканной дисплазии выявлена при рецидивных грыжах (70%), что свидетельствуют о значимом влиянии дисплазии соединительной ткани на развитие грыж и частоту рецидивов заболевания.

Исследования уровня свободного гидроксипролина в сыворотке крови при грыжах живота показали зависимость данного маркера от степени соединительнотканной дисплазии. При лёгкой дисплазии данный показатель возрастает по сравнению с группой контроля в 1,3 раза, а при умеренной — в 1,4 раза ($p<0,05$). В зависимости от разновидности грыж наибольшие изменения отмечены при их рецидиве. У этих пациентов уровень гидроксипролина в периферической крови оказался выше ещё на 8% ($p<0,05$). Зависимости показателя обмена коллагена от локализации первичных грыж выявлено не было ($p>0,05$). Полученные данные дают основание считать, что при рецидивных грыжах имеет место наибольшая интенсивность биодеградации коллагена. Аналогичная направленность, но в меньшей степени прослеживалась и при послеоперационных грыжах. В возрастном аспекте максимальный уровень показателя наблюдался при рецидивных и послеоперационных грыжах у больных до 60 лет (на 31 и 26% соответственно выше группы контроля).

Исследование функционального состояния вегетативной нервной систем выявило, что при грыжах передней брюшной стенки преобладает симпатическая активность. При этом индекс напряжения (ИН), характеризующий активность механизмов симпатической регуляции, повышается более чем в 4 раза. Превалирующее влияние симпатической активности отмечено у пациентов с рецидивными грыжами (ИН = 546,0±43,6 у. е.) и с грыжами белой линии живота (ИН = 455,5±27,8 у. е.) при наличии соединительнотканной дисплазии, что в 5 раз и в 4 раза соответственно выше аналогичного показателя в группе контроля (111,6±8,0 у. е.). С нарастанием тяжести дисплазии симпатическая активность повышается, при умеренной дисплазии увеличение данного показателя превысило 12%. В возрастном аспекте наибольший показатель ИН наблюдался у больных от 60 лет до 75 лет (432,6±27,6 у. е.), что в 4 раза выше, чем в группе контроля. Полученные данные, в определённой степени можно квалифицировать как предпосылки для формирования грыж в данной возрастной категории.

При гистологическом исследовании у пациентов с грыжами живота установлено, что имеет место изменение морфологической структуры соединительной ткани. При отсутствии соединительнотканной дисплазии волокна коллагена строго ориентированы в пространстве, межволоконные промежутки минимальны. При лёгкой степени дисплазии волокна не имеют строгой пространственной ориентации, извиты, межволоконные пространства расширены, количество клеточных ядер увеличено. При умеренной степени коллагеновые волокна тонкие, спирально извиты, не имеют строгой пространственной ориентации, межволоконные пространства расширены, количество клеточных ядер увеличено, снижена интенсивность окрашивания. Статистически достоверно отличались параметры СТВ, УПВ и ОВ при послеоперационных и рецидивных грыжах относительно группы с первичными грыжами ($p<0,05$). В частности, при рецидивных грыжах по сравнению с первичными грыжами показатель СТВ уменьшался на 24,3%, УПВ на 10,1%, ЯОВ на 9,6% и ОВ на 25,2%. Достоверных различий параметров соединительной ткани в зависимости от возраста и пола не выявлено. С нарастанием тяжести дисплазии, выявленные нарушения усугублялись. Это свидетельствует о существенном влиянии дисплазии на состояние соединительной ткани, что способствует формированию грыж передней брюшной стенки и их рецидиву.

Дополнительно выполнен эксперимент на 30 лабораторных животных (белые крысы) на предмет выявления оптимальных условий для заживления дефекта в апоневрозе передней брюшной стенки. Все животные были разделены на 4 серии: I серия — под эфирным наркозом у животных иссекался участок апоневроза передней брюшной стенки с образованием дефекта размерами 0,5×0,5 см, с последующим его естественным заживлением. Участок апоневроза иссекался во всех сериях, ткань его выступала в качестве контроля. II серия — скорость заживления дефекта в апоневрозе оценивалась после вшивания сетчатого, полипропиленового эндопротеза с коллагеновым покрытием. Принимая во внимание данные, полученные в клинике при оценке показателей вариационной пульсометрии, свидетельствующие о повышении симпатической активности при дисплазии, для нивелирования симпатического влияния был использован прозерин, как препарат, активирующий ваготропный эффект. III серия — прослежено влияние прозерина на заживление раны. Всем животным 1 раз в сутки на протяжении 10 дней подкожно вводился раствор прозерина. Дозу прозерина (ДП) рассчитывали, исходя из веса животного (Р), основываясь на клинических рекомендациях: ДП (мг) = 0,5 (мг) × Р (гр)/70000 (гр). IV серия — на фоне аллопластики применялись инъекции прозерина в тех же дозах. Продолжительность эксперимента составила 30 суток. Аутопсийный материал

был подвергнут стандартной гистологической методике приготовления и обработке с последующей окраской по Массону на соединительную ткань. По методике Г. Г. Автандилова (1990 г.), для оценки состояния соединительной ткани во всех сериях эксперимента и в группе контроля изучались средняя толщина волокон, удельная площадь волокон, яркость окрашивания волокон и ориентация волокон коллагена.

Выявлено, что средняя толщина волокон вновь сформированной ткани меньше на 67%, чем в нативном апоневрозе. Интенсивность синтеза коллагена была наибольшей в сериях, где вводился раствор прозерина, и характеризовалась нарастанием удельной площади волокон в срезе на 9,2%, яркости окрашивания на 4,4%, пространственной ориентации на 36%, в сравнении с заживлением дефекта естественным путём. При морфологической оценке апоневрозов мышц передней брюшной стенки у лабораторных животных выявлено, что в I и во II серии эксперимента усилена разветвлённость сети волокон коллагена со снижением их пространственной ориентации на 50%, что свидетельствует об усилении коллагенообразования.

В III серии обнаружено большое количество сосудов и ядер клеток соединительной ткани в препарате, свидетельствующие об усиленном гистогенезе. В препарате IV серии эксперимента много вновь синтезированных волокон коллагена на фоне сниженного числа зрелых клеточных ядер, что говорит о раннем завершении процесса ремоделирования ткани. В контрольной группе сохранена волнистая структура и пространственная ориентация коллагеновых волокон. В результате эксперимента установлено, что степень нормализации коллагенообразования наиболее высокая под влиянием инъекций прозерина, а также при сочетании введения прозерина и вшивания аллотрансплантата. По сравнению с другими сериями эксперимента интенсивность синтеза коллагена в этих сериях возросла на 13–36%.

Принимая во внимание данные клиники и эксперимента, была проведена оценка хирургического лечения грыж в зависимости от варианта герниопластики и выраженности дисплазии соединительной ткани. Установлено, что с увеличением тяжести дисплазии частота рецидивов повышается в 2,2–3,4 раза. Выявлено, что вероятность развития рецидива зависела от варианта герниопластики. При герниоаутопластике частота рецидивов составила 27%. Без дисплазии рецидивы наблюдались в 16% случаев. При прогрессировании дисплазии частота рецидивов возрастала более чем в 2 раза (с 20 до 45%). Таким образом, при выполнении герниоаутопластики почти у половины у больных с умеренной дисплазией в перспективе рецидив грыжи неизбежен. При герниопластике с использованием сетчатых полипропиленовых эндопротезов у пациентов без признаков соединительнотканной дисплазии рецидивов не отмечено. На фоне дисплазии соединительной ткани рецидивы наблюдались в 6,5% случаев. При лёгкой степени дисплазии их частота составила 6%, при умеренной — 7,3%. В общей сложности, использование полипропиленовых эндопротезов привело к снижению частоты рецидивов более, чем в 4 раза. После лапароскопических грыжесечений было всего 2 случая рецидива при паховых грыжах у мужчин, в возрастной группе от 60 лет до 75 лет. Из них один рецидив зафиксирован у больного без синдрома ДСТ (2,4%), второй — при лёгкой дисплазии (4%). Общая частота рецидивов после эндоскопических грыжесечений составила 2,6%, являясь минимальной среди всех клинических групп. Использование эндоскопического метода герниопластики позволило снизить риск формирования повторных грыж в 9 раз.

Выводы / Conclusions

При грыжах наружной локализации частота соединительнотканной дисплазии колеблется от 34 до 70%. Максимальные клинические, метаболические и морфологические изменения наблюдаются при рецидивных грыжах. С возрастом больных признаки дисплазии нарастают.

При герниоаутопластике у пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани частота рецидивов грыж возрастает в 3,4 раза. С повышением возраста больных предпосылки для рецидивирования увеличиваются.

Медикаментозная коррекция симпатической активности в сочетании с аллопластикой эндопротезом с коллагеновым покрытием в эксперименте повышает интенсивность синтеза коллагена на 36%.

Выбор метода грыжесечения при грыжах наружной локализации определяется разновидностью грыжи, возрастом больных и выраженностью соединительнотканной дисплазии. При герниоаллопластике частота рецидивов на фоне соединительнотканной дисплазии снижается в 4 раза, при лапароскопической — в 9 раз.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Рыбачков В. В. — концепция и дизайн исследования, ответственность за целостность всех частей статьи, редактирование; Садижов Н. М. — набор материала, обработка фактического материала, статистическая обработка данных, написание текста; Кабанов Е. Н. — набор материала, обработка фактического материала, статистическая обработка данных, написание текста; Дряженков И. Г. — ответственность за целостность всех частей статьи, написание текста, редактирование; Тевяшов А. В. — набор материала; Дубровина Д. Е. — набор материала; Авакян Е. И. — набор материала.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рыбачков Владимир Викторович — д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: julia3111@mail.ru

https://orcid.org/0000-0002-2477-1753

РИНЦ SPIN-код: 3542–0120

Садижов Насрула Магомедович — к. м. н., хирург ГАУЗ ЯО «Клиническая больница №9», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: sadizhov@mail.ru

https://orcid.org/0009-0009-5021-9960

Кабанов Евгений Николаевич — к. м. н., доцент, кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: ekabanov1@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0002-8313-3532

РИНЦ SPIN-код: 5595–9209

Дряженков Игорь Геннадьевич — д. м. н., проф., кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dryazhenkov@gmail.com

https://orcid.org/0000-0002-1850-363X

РИНЦ SPIN-код: 2326–1401

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Rybachkov VV — concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article, editing; Sadizhov NM — typing of material, processing of factual material, statistical data processing, writing text; Kabanov EN — typing of material, processing of factual material, statistical data processing, writing text; Dryazhenkov IG — responsibility for the integrity of all parts of the article, text writing, editing; Teviashov AV — a set of material; Dubrovina DE — a set of material; Avakian EI — a set of material.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir V. Rybachkov — Doctor of Medical Sciences, Prof., head of the Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: julia3111@mail.ru

https://orcid.org/0000-0002-2477-1753

RSCI SPIN-code: 3542–0120

Nasrula M. Sadizhov — Candidate of Medical Sciences, surgeon, "Clinical Hospital No. 9", Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: sadizhov@mail.ru

https://orcid.org/0009-0009-5021-9960

Evgeny N. Kabanov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: ekabanov1@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0002-8313-3532

RSCI SPIN-code: 5595–9209

Igor G. Dryazhenkov — Doctor of Medical Sciences, Prof., Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: dryazhenkov@gmail.com

https://orcid.org/0000-0002-1850-363X

RSCI SPIN-code: 2326–1401

Тевяшов Александр Владимирович — к. м. н., доцент, кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация
e-mail: a_tevyashov@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-1230-7870
РИНЦ SPIN-код: 8258–1637

Дубровина Дина Евгеньевна — к. м. н., доцент, кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация
e-mail: dinusya2004@yandex.ru
https://orcid.org/0009-0004-0251-7545
РИНЦ SPIN-код: 1203–9840

Авакян Евгения Игоревна — к. м. н., доцент, кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация
e-mail: jugine-84@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-2145-0946
РИНЦ SPIN-код: 7144–7049

Aleksandr V. Teviashov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation
e-mail: a_tevyashov@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-1230-7870
RSCI SPIN-code: 8258–1637

Dina E. Dubrovina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation
e-mail: dinusya2004@yandex.ru
https://orcid.org/0009-0004-0251-7545
RSCI SPIN-code: 1203–9840

Evgenia I. Avakian — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation
e-mail: jugine-84@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-2145-0946
RSCI SPIN-code: 7144–7049

Список литературы / References

1. Ермолов А.С., Благовестнов Д.А., Алексеев А.К., Упырев А.В., Ярцев П.А., Шляховский И.А., Корошвили В.Т., Бурбу А.В. Хирургическое лечение пациентов с большими и гигантскими послеоперационными вентральными грыжами. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;9: 38-43. https://doi.org/10.17116/hirurgia201909138 [Ermolov AS, Blagovestnov DA, Alekseev AK, Upyrev AV, Yartsev PA, Shlyakhovskiy IA, Koroshvili VT, Burbu AV. Optimized approach to the surgical treatment of patients with large and giant postoperative ventral hernia. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2019;9:38-43. (In Russ.).].
2. Основы герниологии. Под ред. Эттингера А.П. и Шестакова А.Л. М. 2021;557. [Basics of herniology. Ed. Ettinger AP and Shestakova AL M. 2021;557. (In Russ.)] (ISBN): 9785001895411.
3. Друк И.В., Нечаева Г.И., Лялюкова Е.А. и др. Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста: частота регистрации, факторы формирования. *Лечащий врач.* 2014;(6):72–74. [Druk IV, Nechaeva GI, Lyalukova EA et al. Cardiovascular syndromes of connective tissue dysplasia in young people: frequency of registration, formation factors. *Attending doctor*. 2014;(6):72–74. (In Russ.)].
4. Кравцов Ю.А., Пахолюк Ю.Г., Фомина А.В. и др. Роль дисплазии соединительной ткани в рецидивировании грыж передней брюшной стенки. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;(1):43–47. [Kravtsov YuA, Pakholyuk YuG, Fomina AV et al. The role of connective tissue dysplasia in the recurrence of hernias of the anterior abdominal wall. *Modern problems of science and education*. 2020;(1):43–47. (In Russ.)] https://science-education.ru/ru/article/view?id=29551.

УДК: 616.62-072.1
DOI: 10.37489/2949-1924-0039
EDN: HREPBN

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ
CLINICAL OBSERVATIONS

CC BY 4.0

Лейкоплакия мочевого пузыря в подростковом возрасте: клиническое наблюдение

Шорманов И. С. [1], **Щедров Д. Н.** [1,2], **Соловьёв А. С.** [1], **Гарова Д. Ю.** [3]

[1] – ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,Ярославль,Российская Федерация
[2] – ГБУЗ Ярославской области «Областная детская клиническая больница»,Ярославль,Российская Федерация
[3] – ГБКУЗ Ярославской области «Центральная городская больница»,Ярославль,Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Лейкоплакия мочевого пузыря является редким заболеванием, а в детской урологической практике упоминания о нём единичны. Подавляющее большинство опубликованных сегодня исследований основаны на описании отдельных клинических случаев, большие же серии наблюдений, охватывающие значительный временной промежуток, описываются крайне редко. В связи с этим, данные об этиологии, распространённости, диагностике и лечении заболевания противоречивы и основаны в большинстве своём на изучении пациентов взрослого возраста.

Материалы и методы. В статье приведено описание клинического случая лейкоплакии мочевого пузыря у подростка.

Результаты. Представлен случай диагностики и лечения пациентки 14 лет с лейкоплакией мочевого пузыря. Диагноз лейкоплакии был подтверждён с помощью цистоскопии и биопсии поражённого участка, после которых была выполнена трансуретральная резекция участка мочевого пузыря.

Заключение. Диагностика лейкоплакии мочевого пузыря в детском возрасте затруднительна ввиду неспецифичности симптоматики и редкой встречаемости заболевания. Оптимальным методом лечения заболевания является трансуретральная резекция зоны лейкоплакии и динамическое наблюдением в дальнейшем.

Ключевые слова: лейкоплакия мочевого пузыря; подростки; трансуретральная резекция; хронический цистит

Для цитирования: Шорманов И. С., Щедров Д. Н., Соколов С. В., Гарова Д. Ю. Лейкоплакия мочевого пузыря в подростковом возрасте: клиническое наблюдение. *Пациентоориентированная медицина и фармация.* 2024;2(1): 29–34. https://doi.org/10.37489/2949-1924-0039. EDN: HREPBN.

Поступила: 05.02.2024. **В доработанном виде:** 20.02.2024. **Принята к печати:** 05.03.2024. **Опубликована:** 30.03.2024.

Leukoplakia of the bladder in adolescence: clinical observation

Igor S. Shormanov [1], **Dmitriy N. Shchedrov** [1,2], **Andrey S. Soloviev** [1], **Daria Yu. Garova** [3]

[1] – Yaroslavl State Medical University,Yaroslavl,Russian Federation
[2] – Regional Children's Clinical Hospital,Yaroslavl,Russian Federation
[3] – Central City Hospital,Yaroslavl,Russian Federation

Abstract

Relevance. Leukoplakia of the bladder is a rare disease, particularly in children. Most studies are based on individual clinical cases, and there are few descriptions of the disease in pediatric practice. Data on the etiology, prevalence, diagnosis, and treatment of the disease are contradictory and are based on adult patients.

Materials and methods. This article describes a clinical case of bladder leukoplakia in childhood.

Results. A case of diagnosis and treatment of a 14-year-old patient with leukoplakia of the bladder is presented. The diagnosis of leukoplakia was confirmed by cystoscopy and biopsy of the affected area, after which transurethral resection was performed.

Conclusion. Diagnosis of bladder leukoplakia in childhood is difficult because of the nonspecific nature of the symptoms and the rare occurrence of the disease. The optimal method for the treatment of bladder leukoplakia is transurethral resection of the leukoplakia zone and dynamic follow-up.

Keywords: bladder leukoplakia; adolescents; transurethral resection; chronic cystitis

For citation: Shormanov IS, Shchedrov DN, Soloviev AS, Garova DYu. Leukoplakia of the bladder in adolescence: clinical observation. *Patient-oriented medicine and pharmacy.* 2024;2(1):29–34. https://doi.org/10.37489/2949-1924-0039. EDN: HREPBN.

Received: 05.02.2024. **Revision received**: 20.02.2024. **Accepted:** 05.03.2024. **Published:** 30.03.2024.

Актуальность / Relevance

Лейкоплакия мочевого пузыря не часто встречается в урологической практике. Впервые ороговевающая плоскоклеточная метаплазия была описана в 1862 г. Рокитанским, а термин «лейкоплакия» в современном понимании ввёл в 1877 г. Швиммер Е. [1]. Несмотря на длительную историю изучения проблемы, любые вопросы, касающиеся данной патологии — от частоты встречаемости и этиопатогенеза до риска опухолевой трансформации и показаний к тем или иным методам лечения, до сих пор остаются предметом дискуссии с наличием крайне противоположных точек зрения [2]. Некоторыми авторами сам по себе диагноз «лейкоплакия» и соответствующие ему морфологические изменения уротелия не рассматриваются как руководство к каким-либо императивным действиям [1]. Большие серии наблюдений, охватывающие, как правило, значительный временной промежуток описываются крайне редко, единичными авторами [2–4]. Данные литературы представлены преимущественно описаниями отдельных клинических случаев или малых серий, не подлежащих статистическому анализу [5, 6]. Лейкоплакия мочевого пузыря в детском возрасте в литературе практически не упоминается — проанализированные нами работы ограничивают упоминания о заболевании у детей и подростков одним случаем в сериях наблюдений [2, 3, 7]. Всё вышесказанное позволило нам считать любое описание данного состояния в педиатрической практике крайне актуальным и заслуживающим внимания.

Клиническое наблюдение / Clinical observation

Больная М, 2008 г.р. наблюдается амбулаторно по поводу инфекции мочевыводящей системы (ИМВС) на протяжении 3-х лет (с 11-летнего возраста), беспокоили нелокализованные боли в нижней части живота, периодическая дизурия. На протяжении последних 3-х лет обращения к педиатру с характерными жалобами 6 раз. Общий анализ мочи выполнялся нерегулярно — 5 исследований на протяжении 3-х лет — во всех случаях невыраженная лейкоцитурия до 10–12 в поле зрения (п/з). Однократно осматривалась гинекологом в возрасте 13 лет — выставлен диагноз первичной дисменореи, данных за воспалительные заболевания половых органов не выявлено. Получала амбулаторно периодические курсы уросептиков по назначению педиатра (фуразидин, канефрон) с кратковременным и неполным эффектом.

В сентябре 2023 г. госпитализирована в детское отделение по месту жительства с диагнозом: хронический цистит, обострение. Было назначено: фуразидин 50 мг/сутки *per os*, крем клотримазол местно. Эффект кратковременный. 10.11.2023 госпитализирована повторно в детское отделение по месту жительства с аналогичной картиной, выставлен диагноз: цистит хронический, обострение. Проведено лечение: цефтриаксон 1,5 г/сутки внутримышечно (в/м) — 8 дней, амикацин 500 мг/сутки в/м — 5 дней, фуразидин 50 мг/сутки *per os* — 7 дней. Выписана с частичным купированием симптомов.

Контрольный клинический анализ крови — без лейкоцитоза и сдвига влево формулы крови, СОЭ 20 мм/час.

Общий анализ мочи: удельный вес (уд. вес) — 1025, pH — 6,5, лейкоциты (л) — 100 в п/з, эритроциты (э) — 2-4-6 в п/з.

Посев мочи на флору: *Klebsiella pneumonia* — 10^6 КОЕ/мл, устойчива к амоксициллину, ципрофлоксацину, гентамицину; *Enterococcus faecalis* — 10^5 КОЕ/мл, устойчив ко всем группам антибиотиков.

Анамнез жизни собрать затруднительно (ребёнок опекаемый), известно о отягощённости по заболеваниям органов мочевыводящей системы.

С учётом сохранения симптоматики направлена для дальнейшего лечения в отделение нефрологии. Госпитализирована 30.10.2023. При поступлении общее состояние удовлетворительное, самочувствие нарушено незначительно из-за дизурии. Вес 54,4 кг, рост — 157 см, ИМТ — 18,4 кг/м^2.

Анализ крови клинический (31.10.2023): эритроциты — 4,37x10^{12}/л, Hb — 119 г/л, лейкоциты — 6,34×10^9/л, тромбоциты — 244×10^9/л, палочкоядерные нейтрофилы — 0%, сегментоядерные нейтрофилы — 39%, моноциты — 16%, лимфоциты — 44%, эозинофилы — 1%.

Биохимический анализ крови (31.10.2023): белок общий — 68,0 г/л, альбумин — 41,5 г/л, калий — 4,3 ммоль/л, натрий — 142 ммоль/л, хлор — 106 ммоль/л, мочевина — 2,8 ммоль/л, креатинин — 42,9 ммоль/л, СКФ — 117 мл/мин.

Общий анализ мочи (31.10.2023): уд. вес — 1020, pH — 5,5, белок — нет, глюкоза — нет, л — 40–50 в п/з, э — 5–7 в п/з, бактерии +++.

Общий анализ мочи с дифференцировкой лейкоцитов (08.11.2023): уд. вес — 1020, pH — 5,5, белок — нет, глюкоза — нет, л — 40–50 в п/з (100% лимфоциты), э — 3–5 в п/з, бактерии +, цилиндры зернистые — 0–1 в п/з.

Посев мочи на флору (01.11.2023): роста флоры нет.

УЗИ органов малого таза (01.11.2023): матка и яичники без патологии.

УЗИ органов мочевыводящей системы (08.11.2023): почки без особенностей, мочевой пузырь 90 мл, стенка утолщена до 5–6 мм, слизистая неровная.

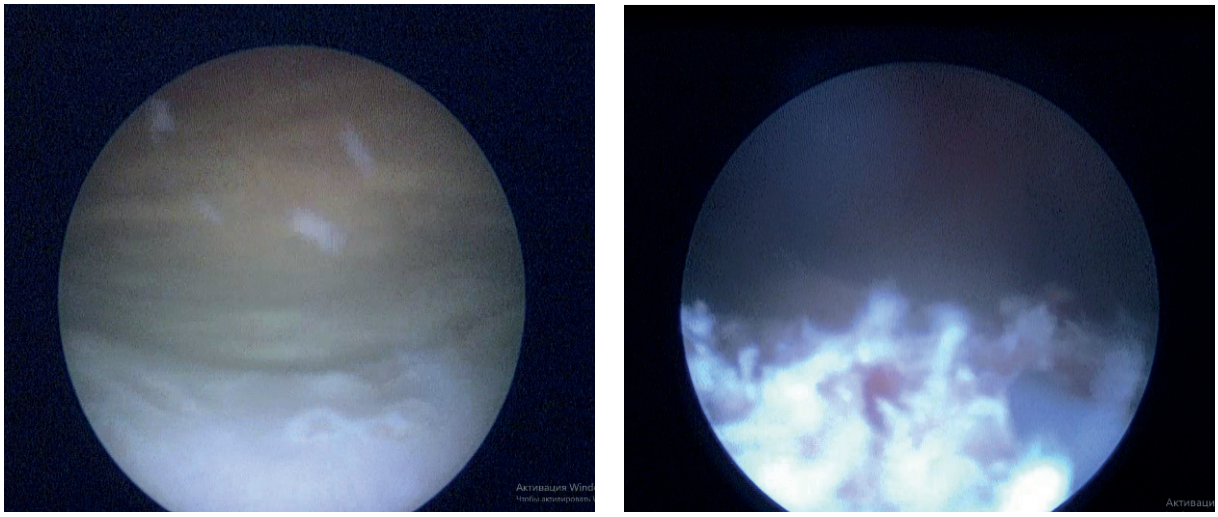
Консультация гинеколога (06.11.2023): первичная дисменорея, мазок: эпителий промежуточный, л — 2–4 в п/з, флора кокковая в небольшом количестве.

Мазок Фемофлор (07.11.2023): без патологии.

Урофлоуметрия (08.11.2023): нарушений уродинамики не выявлено, данных за инфравезикальную обструкцию нет.

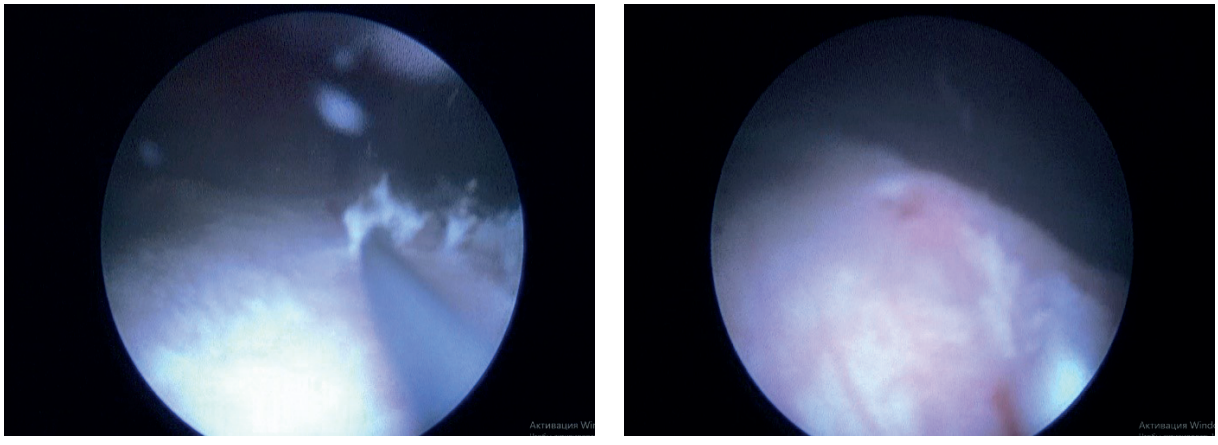
В терапии: цефоперазон/сульбактам 1000 мг + 1000 мг 2 раза в день внутривенно 01.11.2023–13.11.2023.

С учётом сохранения в контрольном анализе мочи от 10.11.2023 лейкоцитурии до 3-х в п/з и жалоб на умеренную дизурию принято решение о проведении цистоскопии.



A *B*

Рис. 1. А. Зона треугольника Льето. Слизистая мочевого пузыря с белыми налетами, взвесь в мочевом пузыре по типу «снежной бури». В. Зона треугольника Льето. Высокая контактная кровоточивость
Figure 1. A. Lieto triangle area. The mucous membrane of the bladder has white coatings, a suspension in the bladder like a "snow storm". B. Lieto triangle area. High contact bleeding



A *B*

Рис. 2. А. ТУР лейкоплакии в области треугольник Льето. В. левое устье мочеточника после выполнения ТУР, зона устья свободна от налётов
Figure 2. A. TOUR of leukoplakia in the area of Lieto's triangle. B. left ureteral orifice after TUR, the area of the orifice is free of plaque

Цистоскопия (13.11.2023): уретра не изменена. Форма мочевого пузыря не изменена. Остаточная моча — нет. Слизистая оболочка стенок пузыря бледно-розовая, тусклая. Сосудистый рисунок усилен, преимущественно в тригональной зоне и шейке. Устья мочеточников приподняты, правое — на 7 часах, овоидной формы, сомкнуто, вяло перистальтирует, левое — на 5 часах, овоидной формы, сомкнуто, вяло перистальтирует. Мочепузырный треугольник: слизистая бледно-розовая, тусклая, гиперемирована, инъецирована сосудами. В тригональной зоне между устьями мочеточников с распространением в шейку мочевого пузыря белые налёты, плохо отделимые от слизистой (зона лейкоплакии?) с значительной контактной кровоточивостью. При инсуффляции жидкости картина «снежной бури». Заключение: цистит хронический катаральный. Лейкоплакия мочевого пузыря? (см. рис. 1). Выполнена биопсия слизистой из трёх точек в тригональной зоне.

Гистологическое заключение (21.11.2023): диффузная плоскоклеточная метаплазия ороговевающего типа.

Анализ мочи на атипичные клетки (14.11.2023): атипичные клетки не выявлены.

Ребёнок переведён для дальнейшего лечения в отделение уроандрологии.

16.11.2023 выполнена биполярная трансуретральная резекция (ТУР) зоны лейкоплакии с мощностью энергии 80–100 Вт (см. рис. 2).

Послеоперационный период без особенностей, в терапии: фуразидин 50 мг/сутки — 7 суток; ибупрофен 200 мг 3 р/д — 3 суток. Уретральный катетер удалён на 7-е сутки. Контрольный анализ мочи на 8-е сутки: л — 10–12 в п/з, э — 8–10 в п/з. Выписана домой на 9-е сутки после операции с рекомендациями.

Обсуждение / Discussion

Частота встречаемости лейкоплакии мочевого пузыря. По данным *Ahmad I.* (2008 г.) она составляет 1:10000 [8]. Описания в детском возрасте единичны. *Khan M. S.* (2002 г.) в серии из 34 пациентов за период 1945–1999 гг. в возрасте 13–81 года констатировал только 1 случай у подростка [2]. *Staack A.* (2006 г.) отметил одного подростка 16 лет в своей когорте из 77 пациентов [3]. Ещё два случая у детей — 8 и 15 лет — представлены в серии из 20 пациентов *O'Flynn J. D.* (1967 г.), обобщённых за 30-летний период [7]. Других описаний лейкоплакии в детском возрасте в доступной литературе мы не обнаружили. Заболевание отмечается преимущественно у женщин в возрасте 50–70 лет [5].

Считается, что развитие лейкоплакии связано с хронической инфекцией мочевыводящей системы, наиболее часто её ассоциируют с циститом с высевами в высоких титрах *Escherichia coli*, Proteus, *Streptococcus faecalis* — 49–100% [8]. Другие авторы находят связь с урогенитальными инфекциями — *Mycoplasma hominis* (57,2%), *Candida albicans* (51,4%), *Ureaplasma urealyticum* (37,1%) и *Trichomonas vaginalis* (22,9%) [9]. Чаще лейкоплакия отмечается на фоне нарушений опорожнения мочевого пузыря (спинальная травма, нейрогенные дисфункции органического характера), что так же коррелирует с инфекциями [6].

Характерно, что в большинстве случаев анамнез заболевания достаточно длительный с характерной клинической картиной симптомов нижних мочевыводящих путей и накладывается на картину сопутствующего лейкоплакии (или провоцирующего её) хронического цистита [10].

Большинство исследователей связывает ороговевающую плоскоклеточную метаплазию с развитием инвазивной плоскоклеточной карциномы [8]. *Khan M. S.* (2002 г.) констатировал в серии наблюдений из 34 пациентов высокую частоту развития карциномы — при распространённой метаплазии — в 6 случаях из 18 (33%) и при локализованной — в 2-х случаях из 16 (12,5%), что тоже очень значительно [2]. *O'Flynn J. D.* (1967 г.) констатировал карциному у 2 из 20 пациентов (10%) за 27-летний период наблюдения [7].

Другие авторы не исключают такую возможность, проанализировав серию из 77 пациентов, однако не находят статистически достоверных закономерностей связи лейкоплакии и уротелиального рака, предлагая активное наблюдение с цистоскопическим контролем без биопсии [3]. Ряд исследователей предлагает активно-выжидательную тактику с контролем цистоскопии и биопсией [5]. *Pandey T.* (2018 г.) проводя терапию инфекции при лейкоплакии указывал на необходимость так же восстановления уродинамики при её нарушениях [6].

Трансуретральная резекция в настоящее время является наиболее предпочтительным методом, позволяя устранить патологический очаг и сохранить функциональное состояние мочевого пузыря [2, 8]. *Wang H.* (2020 г.), обладая в настоящее время наибольшим опытом ТУР лейкоплакии (92 пациентки 19–85 лет, средний возраст 42 года), считает биполярную ТУР методом выбора, который позволяет помимо устранения риска развития рака мочевого пузыря избежать осложнений лейкоплакии (выраженная гематурия); снизить выраженность, а в 45–50% случаев устранить симптомы нижних мочевых путей; повысить качество жизни у 56,7% пациентов. По мнению автора, данная методика является методом выбора, особенно при резистентности к консервативной терапии [4].

Заключение / Conclusion

Лейкоплакия мочевого пузыря нечасто встречается в клинической практике врача уролога, а в урологии детского возраста это чрезвычайно редкая патология. Диагностика его затрудняется неспецифичностью клинической симптоматики, редким применением цистоскопии в рутинной педиатрической практике лечения хронического цистита и низкой степенью настороженности специалистов в отношении данного состояния. Методом выбора в лечении данного заболевания является трансуретральная резекция зоны лейкоплакии с последующим динамическим наблюдением.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Шорманов И. С. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Щедров Д. Н., Соловьев А. С. — ответственность за целостность всех частей статьи, написание текста; Гарова Д. Ю. — написание текста, сбор и обработка материала.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Shormanov IS — research concept and design, writing, editing; Shchedrov DN, Soloviev AS — responsibility for the integrity of all parts of the article, writing the text; Garova DYu — writing the text, collecting and processing the material.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шорманов Игорь Сергеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0002-2062-0421

РИНЦ SPIN-код: 7772–8420

Щедров Дмитрий Николаевич — д. м. н., доцент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; зав. отделением детской уроандрологии ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: shedrov.dmitry@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0002-0686-0445

РИНЦ SPIN-код: 7354–7379

Соловьёв Андрей Сергеевич — к. м. н., доцент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: a-s-soloviev89@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0001-5612-3227

РИНЦ SPIN-код: 8198–2122

ABOUT THE AUTHORS

Igor S. Shormanov — Doctor of Medicine, Professor, Head. Department of Urology with Nephrology FSBEI HE "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0002-2062-0421

RSCI SPIN-code: 7772–8420

Dmitriy N. Shchedrov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Urology with Nephrology of the Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head. Department of Pediatric Uroandrology, State Budgetary Institution Yaroslavl Regional Children's Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: shedrov.dmitry@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0002-0686-0445

RSCI SPIN-code: 7354–7379

Andrey S. Solovyov — Ph. D., Associate Professor, Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: a-s-soloviev89@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0001-5612-3227

RSCI SPIN-code: 8198–2122

Гарова Дарья Юрьевна — врач детский уролог-андролог ГБУЗ ЯО Центральная Городская Больница, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dar.garova@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0003-4457-9694

РИНЦ SPIN-код: 5789–8889

Daria Yu. Garova — doctor pediatric urologist-andrologist GBUZ YaO Central City Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: dar.garova@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0003-4457-9694

RSCI SPIN-code: 5789–8889

Список литературы / References

1. Кубин Н.Д., Царева А.В., Сальников Д.Ю. Лейкоплакия мочевого пузыря – есть ли место этому диагнозу в эру доказательной медицины? *Экспериментальная и клиническая урология.* 2023;16(3):94-104; https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-94-104. [Kubin N.D., Tsareva A.V., Salnikov D.Yu. Leukoplakia of the bladder – does this diagnosis have a place in the era of evidence based medicine? *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):94-104].
2. Khan MS, Thornhill JA, Gaffney E, Loftus B, Butler MR. Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years' experience. *Eur Urol*. 2002 Nov;42(5):469-74. doi: 10.1016/s0302-2838(02)00358-5.
3. Staack A., Schlechte H., Sachs M., Kristiansen G., Burkhardt M., Schnorr D. Clinical value of vesical leukoplakia and evaluation of the neoplastic risk by mutation analyses of the tumour suppressor gene TP53. *Int J Urol*. 2006;13(8):1092-1097. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2006.01503.x
4. Wang H, Chong T, Tang XY, Zheng WB. Transurethral resection in women with symptomatic keratinizing squamous metaplasia of urinary bladder: A retrospective study of 92 cases. *Low Urin Tract Symptoms*. 2020 May;12(2):137-142. doi: 10.1111/luts.12294.
5. Kasianandan A, Kannan K. Leukoplakia of the bladder: a case report and literature review. *Int Urogynecol J*. 2012 Jan;23(1):131-3. doi: 10.1007/s00192-011-1491-3.
6. Pandey T, Pandey S, Goel A, Aggarwal A. Leukoplakia of the urinary bladder: keratinising squamous metaplasia. *BMJ Case Rep*. 2018 Aug 27;2018: bcr2018227019. doi: 10.1136/bcr-2018-227019.
7. O'Flynn JD, Mullaney J. Leukoplakia of the bladder. A report on 20 cases, including 2 cases progressing to squamous cell carcinoma. *Br J Urol*. 1967 Aug;39(4): 461-71. doi: 10.1111/j.1464-410x.1967.tb09829.x.
8. Ahmad I, Barnetson RJ, Krishna NS. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: a review. *Urol Int*. 2008;81(3):247-51. doi: 10.1159/000151398.
9. Neĭmark AI, Il'inskaia EV, Lebedeva RN, Taranina TC. [Leucoplakia vesicae in females: diagnosis and treatment]. *Urologiia*. 2009 Mar-Apr;(2):18-22. Russian.
10. Barsegian V, Kosova I. Human papillomavirus infection causing refractory lower urinary tract symptoms in a young female. *Indian J Urol*. 2023 Jul-Sep;39(3):242-244. doi: 10.4103/iju.iju_398_22.

УДК: 616.092.19
DOI: 10.37489/2949-1924-0040
EDN: NULQPV

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
LITERATURE REVIEW

BY 4.0

Стрессовая реакция при физических нагрузках, ось кишка-мозг,кишечная микробиота у спортсменов: обзор литературы (часть II)

Маргазин В. А. [1], **Гансбургский М. А.** [2], **Коромыслов А. В.** [1], **Костров С. А.** [2]

[1] - ФГБО ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского» Министерства просвещения Российской Федерации,Ярославль,Российская Федерация
[2] - ФГБО ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,Ярославль,Российская Федерация

Аннотация

Взаимосвязь между физической выносливостью и составом микробиоты вызывает всё больший интерес, поскольку новые данные указывают на значимость кишечной флоры в качестве одного из основных факторов, определяющих здоровье спортсменов. Полный объём изменений, которые происходят в микробиоте при физической нагрузке, ещё не изучен. Чтобы повысить работоспособность и снизить стресс, вызванный физическими упражнениями, тренировочные программы в сочетании с индивидуализированными диетами, направлены на балансировку системных стрессоров. Питательные вещества, особенно в условиях стресса, оказывают существенное и комплексное влияние на энергетический обмен, синтез белка, функционирование эндокринной, нервной и иммунной систем. Степень регулирования реакции на стресс питательными веществами зависит от продолжительности действия стрессора, интенсивности и типа нагрузок, физиологического статуса атлета, а также состава и функции микробиоты. Стандартные диетические планы сложно определить из-за индивидуальной сложности реакции на стресс у спортсменов, варьирующейся от проблем с пищеварением до катаболических состояний и депрессии. Традиционно спортсменам рекомендуется потреблять большое количество простых углеводов и белков, но ограничить потребление жиров и клетчатки, чтобы обеспечить быстрый источник энергии и избежать проблем с пищеварением, связанных с высоким содержанием клетчатки. Рацион спортсменов строится на использовании продуктов, содержащих питательные микроэлементы, такие как железо, кальций, аминокислоты, незаменимые жирные кислоты и антиоксиданты, однако влияние этих компонентов на состав кишечной микробиоты изучено недостаточно. Управляемая регуляция микробиоты посредством диеты может улучшить работоспособность во время тренировок и соревнований, а также снизить стрессовую реакцию и помочь более эффективному восстановлению ресурсов организма.

Ключевые слова: спортсмен; физические нагрузки; стресс; микробиота; диетические рекомендации; физическая и реабилитационная медицина

Для цитирования: Маргазин В. А., Гансбургский М. А., Коромыслов А. В., Костров С. А. Стрессовая реакция при физических нагрузках, ось кишка-мозг, кишечная микробиота у спортсменов: обзор литературы (часть II). *Пациентоориентированная медицина и фармация.* 2024;2(1):35–45. https://doi.org/10.37489/2949-1924-0040. EDN: NULQPV.

Поступила: 29.02.2024. **В доработанном виде:** 15.03.2024. **Принята к печати:** 20.03.2024. **Опубликована:** 30.03.2024.

Stress response during exercise,gut-brain axis, gut microbiota in athletes: literature review (part II)

Vladimir A. Margazin [1], **Mikhail A. Gansburgskiy** [2], **Alexander V. Koromyslov** [1], **Sergey A. Kostrov.** [2]

[1] - Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky,Yaroslavl,Russian Federation
[2] - Yaroslavl State Medical University,Yaroslavl,Russian Federation

Abstract

The relationship between physical endurance performance and microbiota composition is of increasing interest as new evidence points to the importance of intestinal flora as a major determinant of athlete health. The full extent of changes that occur in the microbiota during exercise has not yet been studied. To enhance performance and reduce exercise-induced stress, training programs, combined with individualized diets, aim to balance systemic stressors. Nutrients, especially under conditions of stress, have significant and complete effects on energy metabolism, protein synthesis, and the functioning of the endo-

crine, nervous, and immune systems. The degree to which nutrients regulate the stress response depends on the duration of the stressor, intensity and type of exertion, the physiologic status of the athlete, and the composition and function of the microbiota. Standard dietary plans are difficult to define because of the individual complexity of the stress response in athletes, ranging from digestive problems to catabolic states and depression. Traditionally, athletes are advised to consume high amounts of simple carbohydrates and proteins and limit fat and fiber intake to provide a quick source of energy and avoid digestive problems associated with high fiber intake. Athletes' diets are based on the use of foods containing micronutrients such as iron, calcium, amino acids, essential fatty acids, and antioxidants, but the effects of these components on the composition of the intestinal microbiota are poorly understood. Controlled regulation of the microbiota through diet may improve performance during training and competition, reduce stress response, and aid in more efficient recovery of body resources.

Keywords: athlete; physical activity; stress; microbiota; dietary recommendations; physical and rehabilitation medicine

For citation: Margazin VA, Gansburgskiy MA, Koromyslov AV, Kostrov SA. Stress response during exercise, gut-brain axis, and gut microbiota in athletes: literature review (part II). *Patient-oriented medicine and pharmacy.* 2024;2(1):35–45. https://doi.org/10.37489/2949-1924-0040. EDN: NULQPV.

Received: 29.02.2024. **Revision received:** 15.03.2024. **Accepted:** 20.03.2024. **Published:** 30.03.2024.

Введение / Introduction

Данная статья является продолжением ранее опубликованной работы: Маргазин В. А., Гансбургский М. А., Коромыслов А. В. Стрессовая реакция при физических нагрузках, ось кишка-мозг, кишечная микробиота у спортсменов: обзор литературы. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023; 1(2):36–44. https://doi.org/10.37489/2949-1924-0012.

This article is a continuation of previously published work: Margazin V. A., Gansburgskiy M. A., Koromyslov A. V. Stress response during exercise, gut-brain axis, and gut microbiota in athletes: a review of the literature. *Patient-Oriented Medicine and Pharmacy*. 2023;1(2):36–44. (In Russ.) https://doi.org/10.37489/2949-1924-0012.

Диетические рекомендации по снижению стрессового поведения и симптомов, вызванных физической нагрузкой, и улучшению состава и функций кишечной микробиоты у спортсменов / Dietary recommendations to reduce exercise–induced stress behaviour and symptoms, and improve gut microbiota composition and function in athletes

В последние годы отмечается рост интереса к изучению взаимосвязи между физической работоспособностью спортсменов и микробиотой. Новые данные подчёркивают важность микробиоты кишечника как основного фактора, определяющего состояние здоровья спортсменов [1]. У каждого человека микробиота уникальна и зависит от множества факторов, включая генетику, окружающую среду, образ жизни и питание. Однако изменения микробиоты при физической нагрузке до конца не исследованы [2]. Оптимальные программы тренировок стремятся сбалансировать системные стрессоры, которым подвергаются элитные спортсмены с индивидуальными диетическими планами для повышения работоспособности и уменьшения симптомов стресса, вызванных физической нагрузкой [3–5].

В условиях стресса доступность питательных веществ влияет на энергетический обмен, синтез белка, эндокринную, нервную и иммунную системы [6]. Уровень физической активности может влиять на состав микробиоты, так как упражнения способствуют изменениям в кишечнике, включая увеличение кровотока и микробной активности. Гормональные изменения стимулируют метаболизм, деятельность сердечно-сосудистой системы и реактивность иммунной системы, оказывают влияние на поддержание гомеостаза соли и воды, объём жидкости, мобилизацию субстратов для синтеза источников энергии. Влияние определённого питательного вещества на реакцию, вызванную стрессом, зависит от характера и длительности воздействия, состояния питания спортсмена, интенсивности и типа физической нагрузки, а также состава и функции кишечной микробиоты [7]. Эпигенетический профиль и генетический фон человека являются другими факторами, затрудняющими оценку влияния питания на микробиоту [7]. Из-за высокой индивидуальной вариабельности реакции на стресс у профессиональных спортсменов, от кишечных расстройств до катаболизма и депрессии, определение универсальных диетических планов затруднено. Общими рекомендациями является потребление большего количества простых углеводов и белков и ограничение потребления жиров и клетчатки, чтобы обеспечить организм источниками энергии и избежать проблем с пищеварением, вызванных высоким содержанием клетчатки. Диетические планы профессиональных спортсменов, как правило, учитывают наличие определённых питательных микроэлементов, таких как кальций, железо, аминокислоты, незаменимые жирные кислоты и антиоксиданты, но редко учитывают влияние этих компонентов на состав кишечной микробиоты [1, 8].

Режим питания и диета играют значительную роль в модуляции состава и функций микробиоты,

что имеет важное значение для здоровья и производительности спортсменов. Эти изменения в микробиоте могут управляться с помощью диетотерапии, что будет способствовать снижению стрессовой реакции организма и улучшению работоспособности во время тренировок и соревнований. Кроме того, оптимизация микробиоты через правильное питание может способствовать более быстрому восстановлению организма спортсмена после физических нагрузок [4]. Каждый диетический план сопровождается изменением микробиоты [3]. Кратковременные диеты, основанные на продуктах животного или растительного происхождения, могут значительно изменить сообщество микробиоты.

Необходимо понимать, что микробиом человека является весьма лабильным и изменчивым на протяжении всей жизни. Формируется микрофлора при рождении в основном из бактерий, полученных от матери во время родов, и претерпевает множественные изменения в процессе роста и взросления под влиянием внутренних и внешних факторов: окружающей среды, физической активности и прочих [1, 9].

Углеводы / Carbohydrates

Оптимальное использование углеводов безусловно является ключевым условием для достижения высокой физической активности и получения хороших спортивных результатов [10]. Для спортсменов, тренирующихся более 2 часов в день, потребление углеводов в рационе может варьироваться от 7 до 12 г на килограмм массы тела в сутки, в то время как потребление жиров обычно составляет менее 1 г на килограмм массы тела (менее 20% от общего количества потребляемых калорий). Высокоуглеводная пища (более 8,5 г на килограмм массы тела в день; 65% от общего потребления энергии), а также употребление углеводов непосредственно во время интенсивных физических нагрузок *ad libitum* (по желанию) снижают утомляемость, улучшают настроения и физическую работоспособность [11].

Однако, рацион с высоким содержанием углеводов не оказывает положительного влияния на иммунную функцию. Во время продолжительных и интенсивных физических нагрузок углеводы оказывают воздействие на уровень кортизола, что выражается в ограничении иммуносупрессии [10].

Важная роль углеводов заключается в восстановлении запасов гликогена в мышцах и печени [10]. Углеводы, потребляемые в пищу, превращаются в глюкозу, которая затем используется для восполнения запасов гликогена, активно используемого при физических нагрузках.

Комбинация глюкозы и фруктозы приводит к более высоким скоростям их окисления, чем при употреблении только одного углевода. Это является более полезной практикой, помогая предотвратить истощение эндогенной энергии во время нагрузок, способствуя также её более быстрому восстановлению после тренировок [12].

Диета с высоким содержанием простых и рафинированных углеводов, содержащих при этом недостаточное количество пищевых волокон, негативно сказывается на здоровье кишечника, ухудшая микрофлору и снижая уровень полезных и необходимых короткоцепочечных жирных кислот (КЖК).

Для более глубокого понимания способности микрофлоры кишечника усваивать питательные вещества, а также для изучения метаболических изменений, таких как увеличение накопления триглицеридов в печени и окисление жирных кислот в мышцах во время физических нагрузок, требуются дополнительные исследования [8].

Белок и незаменимые аминокислоты / Protein and essential amino acids

У спортсменов суточная потребность в протеине значительно выше, чем у людей, ведущих малоактивный образ жизни [10]. Профессиональным спортсменам, чтобы сохранить аминокислоты для синтеза белка и предотвратить их окисление, а также удовлетворить энергетические потребности при нагрузках, рекомендуется потребление протеина в количестве от 1,2 до 1,6 г на килограмм массы тела в день [13]. Недостаток поступления белка в организм ослабляет иммунитет, особенно систему Т-клеток, и увеличивает риск развития инфекционных заболеваний [10]. Длительные физические нагрузки приводят к снижению уровня глютамина в крови, подавлению системного иммунитета, повышению восприимчивости к инфекциям и развитию синдрома "leaky gut" (повреждение кишечной стенки) у спортсменов [9]. Усталость, стресс и ограничение разнообразия питания при умеренном потреблении протеина и жиров (1,6 г протеина на килограмм веса и 15,4% калорий из жиров) выражены сильнее по сравнению с рационом с высоким содержанием протеина и жиров (2,8 г протеина на килограмм массы тела и 36,5% калорий из жиров) [14].

У спортсменов, применяющих диеты с высоким содержанием протеина и низким содержанием углеводов за несколько дней до тренировки, некоторое время наблюдается снижение концентрации глютамина в крови после физической нагрузки [15]. Спортсмены, занимающиеся видами спорта с поднятием тяжестей и придерживающиеся такой диеты, показывают снижение количества комменсальных бактерий, которые производят короткоцепочечные жирные кислоты [16].

Добавки с глютамином не получили поддержки в ходе контролируемых научных исследований у здоровых спортсменов с хорошим питанием.

Доказанные рекомендации относительно глютамина отсутствуют, но по наблюдениям острая доза примерно 20–30 г, вероятно, не оказывает негативного воздействия на взрослых. С другой стороны, острая доза глютамина, принятая за 2 часа до интенсивных физических нагрузок, стабилизирует проницаемость кишечника, вызванную стрессом, снижает уровень эндотоксинов в крови, может иметь противовоспалительные эффекты и является обычной добавкой для восстановления функции кишечника [17]. Приём добавок глютамина до и после тренировки в достаточном количестве не влияют на уровень секреторного иммуноглобулина А в слюне и функцию лимфоцитов [15]. Таким образом, приём глютамина должен зависеть от симптомов (низкий уровень глютамина в крови, повышенная проницаемость кишечника) [8].

Достоверные рекомендации относительно добавок аминокислот с разветвлённой цепью (АРЦ) пока отсутствуют. В наблюдениях предполагается, что увеличивается синтез мышечного белка, улучшая выполнение физических нагрузок. Исследования показали, что синтез мышечного белка выше на 33% после употребления незаменимых аминокислот, обогащённых лейцином, чем после приёма аминокислот без добавок [18]. Включение лейцина также приводит к существенному увеличению его концентрации в крови, что, в свою очередь, способствует повышению выносливости и силы верхней части тела [19]. Биологически активные вещества АРЦ применяются с целью минимизации проявления утомления в ходе физической активности путём модификации процессов синтеза нейротрансмиттеров в мозге, таких как дофамин и норадреналин, серотонин или 5-гидрокситриптамин (5-НТ) [20]. В то время как имеются данные, что АРЦ конкурируют с несвязанным триптофаном за возможность проникновение через гематоэнцефалический барьер, есть слабо подтверждённые данные о том, что повышение уровня 5-НТ в мозге коррелирует с ростом свободных пулов триптофана в крови. Таким образом, не представляется возможным сформулировать чёткие рекомендации по виду и объёму АРЦ, которые могут быть полезны для спортсменов [8].

В соответствии с концепцией центрального истощения, нейромедиаторный дисбаланс, характеризующийся повышением уровня серотонина и дефицитом дофамина, является причиной утомления. В связи с этим, атлеты часто прибегают к использованию диетических добавок, обогащённых тирозином, чтобы снизить физическое истощение, несмотря на отсутствие установленных стандартов дозирования [8].

4-гидроксифенилаланин (тирозин), который биосинтезируется из фенилаланина, встречается в продуктах с высоким содержанием протеина, включая соевые продукты, молочные изделия, рыбу, птицу, авокадо, арахис, миндаль и семена кунжута [21]. Добавление тирозина в количестве 150 мг на килограмм массы тела снижает нежелательные эффекты разнообразных видов острого стресса [22]. Однако потребление тирозина не оказывает влияния на временной интервал до наступления физического истощения или на определённые аспекты когнитивной функциональности при выполнении физических нагрузок в условиях повышенных температур [23]. Учитывая неоднозначность данных исследований, определить точные рекомендации по аминокислотным комплексам для уменьшения симптоматики центрального истощения затруднительно [8].

Аминокислоты глютамин, аргинин и цитруллин рекомендуются при усиленной проницаемости кишечного барьера, что представляет собой одну из ключевых проблем у спортсменов [24].

В контексте потребности спортсменов в значительном количестве белка следует определить возможное воздействие таких диет на состав микробиоты кишечника. Ферментация аминокислот в толстом кишечнике может приводить к формированию токсических метаболитов (сероводород, амины, фенол) и мочевины, что обычно сопровождается увеличением pH фекалий [25]. Интенсивные физические нагрузки и хронический стресс от тренировок, вследствие катаболизма белков вызывают повышение уровня мочевины в плазме [26]. Большая часть мочевины, произведённой организмом, подвергается гидролизу в просвете толстой кишки до NH_3 (аммиак) посредством активности бактериальной уреазы [27]. Микроорганизмы используют аммиак для биосинтеза белка и собственных метаболических процессов [27]. Аммиак, так же абсорбируется клетками колона и экскретируется с мочой [25].

Таким образом, отмечаемый у спортсменов повышенный уровень мочевины, может модифицировать микробный ландшафт кишечника за счёт предоставления дополнительного азота для метаболизма, роста и размножения бактерий. К тому же, бактерии рода Bacteroides способны ферментировать определённые аминокислоты и белки, образуя при этом потенциально токсичные вещества (летучие серные соединения, сульфиды, аммиак, фенолы и индолы, и органические кислоты [28]. Фенольные соединения, некоторые амины, сероводород, Р-крезол участвуют в патогенезе синдрома раздражённого кишечника, увеличении кишечной проницаемости, воспалительных процессах, колоректальном раке и повреждении ДНК [29].

Следует подчеркнуть, что, несмотря на способность бактерий к ферментации аминокислот, существует дифференцированный подход к метаболизму белков животного и растительного происхождения

[30]. Каждый диетический режим определяет сопутствующую модификацию в биологических процессах и структуре микробиома. Таким образом, микробный состав у веганов, вегетарианцев, всеядных и употребляющих большое количество красного мяса, имеет значительные различия [30]. В ходе исследовательских экспериментов было выявлено, что диеты с повышенным содержанием красного мяса увеличивают вероятность развития патологии сердечно-сосудистой системы, включая атеросклероз, за счёт микробиотической генерации триметиламина-N-оксида.

В ходе наблюдений у лабораторных животных диетический казеин приводит к двукратному увеличению уровня повреждений ДНК в толстом кишечнике и к 41% снижению толщины слизистого слоя. Употребление приготовленного мяса, также сопровождается уменьшением толщины слизистого слоя, но к тому же чаще на 26% вызывает повреждения ДНК [31]. Резистентный крахмал, добавленный в белковые диеты, нейтрализует неблагоприятные последствия высокого потребления белка, что доказанно подтверждает значимость для здоровья кишечника присутствия достаточного количества клетчатки.

При низкобелковых рационах (менее 14% от общего количества) в слепой кишке обнаруживаются минимальные концентрации изучаемых аминокислот в сравнении с высокобелковыми (более 20% от общего количества) [32]. Белки растительного происхождения представляются более благоприятными за счёт снижения активности фермента β-глюкуронидазы в толстом кишечнике, который является биомаркером риска онкогенеза [32].

Данные о соотношении Bacteroides и Firmicutes у лиц, придерживающихся разных рационов питания противоречивы [33], можно предположить, что употребление продуктов, богатых клетчатой и/или резистентным крахмалом в сочетании с животными белками, снижает негативные последствия потенциально опасных побочных продуктов аминокислотной ферментации кишечной микробиотой [8].

Жиры и полиненасыщенные жирные кислоты / Fats and polyunsaturated fatty acids

У спортсменов обычно отмечается низкое потребление жиров, составляющее от 15 до 30% пищевой массы [34]. Во время длительных физических нагрузок увеличение потребления жиров (30–50% в рационе) может способствовать сохранению гликогена, повышению выносливости и общего уровня здоровья [35]. Исследования показывают, что употребление пищи с высоким содержанием липидов может снизить транслокацию бактерий, вызвать воспаление и повреждение кишечной стенки с повышением проницаемости, что влечёт за собой нарушения пищеварения [36]. Такая диета может вызвать нарушения когнитивной функции, увеличение тревожности, изменения поведения и нейровоспалительные процессы, а также вызвать экспрессию лимфоцитов [37].

Диеты, богатые жирами (более 60% в рационе) могут оказывать негативное влияние на иммунную систему по сравнению с высокоуглеводными (65% в рационе) [38]. Исследования показали, что активность NK-клеток (естественных киллеров) в ответ на физическую нагрузку увеличивается с 16 до 27% при использовании диеты с высоким содержанием углеводов, и уменьшается с 26 до 20% при употреблении большого количества жиров [38]. NK-клетки играют важную роль в иммунной защите, распознавая трансформированные клетки независимо от антител или главного комплекса гистосовместимости [39]. Способность NK-клеток уничтожать опухолевые клетки у спортсменов, использующих жирные диеты, оказывается ниже [38]. Однако, на данный момент недостаточно информации о механизмах влияния физических нагрузок на функции NK-клеток. Исследования показали, что в опухолях тренированных экспериментальных животных существенно выше инфильтрация NK-клеток.

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) омега-6 влияют на проницаемость клеточных мембран, снижают пролиферацию лимфоцитов и уменьшают выработку интерлейкина-2 (IL-2), что может вызвать нежелательную иммунную реакцию при повышенных физических нагрузках [8]. При соотношении эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот 2:1 рекомендуемое количество ПНЖК омега-3 составляет приблизительно 1–2 г/сут. Это способствует снижению выработки цитокинов, воспалительных эйкозаноидов, и активных форм кислорода при физических нагрузках [40]. Из-за недостаточной изученности и противоречивости результатов дать доказательные рекомендации относительно количества и продолжительности приёма омега-3 для спортсменов затруднительно [8].

Воздействие рациона с повышенным содержанием жиров на организм при высоких физических нагрузках неоднозначно, и в проводимых исследования недостаточно информации о спортсменах, испытывающих стресс [41]. В целом отмечается, что применение таких диет сопровождается повышением уровня эндотоксина, повышением проницаемости кишечника, а также хроническим системным воспалением. Это сказывается на изменении состава микробиоты кишечника в виде снижения общей плотности бактерий с увеличением процента Bacteroidales и Clostridiales [42]. Изменения микрофлоры кишечника при употребление высокого содержания жиров имеют негативные последствия [42].

Витамины и антиоксиданты / Vitamins and antioxidants

Практика назначения дополнительного приёма витаминов и антиоксидантов у спортсменов не является распространённой [8]. Однако, с целью снижения образования активных форм кислорода и окисления липидов, имеется рекомендация рассмотреть возможность увеличения потребления антиоксидантов, таких как витамины С, Е, β-каротин и полифенолы [43]. Добавление в качестве альтернативы медицинским препаратам полифенолов из зелёного чая и экстрактов черники не приводит к снятию воспаления и окислительного стресса. Однако, это способствует увеличению образования метаболитов полифенолов кишечными бактериями (4-гидроксигипуриновый, 4-метилкатехолсульфат, гиппурат) и кетогенезу в процессе восстановления после интенсивных физических нагрузок у бегунов [44]. Применение спортсменами рационов, обогащённых экстрактами полифенолов, не снижает физиологический стресс, вызванный интенсивной физической нагрузкой. Клинически значимого ускорения восстановительных процессов при этом не отмечается [44]. Включение высоких доз простых антиоксидантных смесей и монопримененение микроэлементов не рекомендуется [17]. Большинство витаминов функционируют в качестве коферментов. После насыщения этих ферментных систем оставшиеся свободные формы витаминов оказывают токсическое воздействие, поэтому высокие дозы отдельных витаминов у спортсменов способны принести больше вреда, чем пользы. Спортсменам следует рекомендовать простые смеси антиоксидантных соединений при комплексном увеличении в рационе овощей и фруктов [17].

Клетчатка / Cellulose

Согласно рекомендациям, оптимальное потребление клетчатки составляет 14 г на 1000 ккал питательной ценности. Исследования показывают, что группы населения, употребляющие большое количество клетчатки, имеют меньшую массу тела и пониженный риск развития хронических заболеваний (сердечно-сосудистые, сахарный диабет типа II и определённые виды рака) [45].

Низкий уровень потребления клетчатки ассоциируется с ограниченным разнообразием микробиоты, снижением активности антипатогенных бактерий и недостаточным синтезом короткоцепочечных жирных кислот [46]. Это может иметь долгосрочные негативные последствия для организма человека [16]. Ацетат, пропионат и N-бутират являются медиаторами воспалительного ответа в толстой кишке [47], стимулируют симпатическую нервную систему [48] и вызывают высвобождение серотонина в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта [49].

Спортсменам не рекомендуется потребление клетчатки и резистентного крахмала с целью облегчения опорожнения желудка и предотвращения желудочно-кишечных расстройств во время интенсивных физических нагрузок или соревнований [16, 50]. Однако, такая диета может привести к уменьшению разнообразия микробиоты и нарушению её состава. Обеспечить достаточное потребление клетчатки возможно за счёт включения в рацион большего количества растительных продуктов, таких как овощи, фрукты, цельнозерновые продукты, бобовые и орехи. Необходимо снижать употребление обработанных продуктов с высоким содержанием сахара, рафинированных углеводов и жиров во время подготовки к соревнованиям и на отдыхе [8]. Поддержание достаточного уровня потребления сложных углеводов необходимо для их ферментации в кишечном микробиоме [29].

Пробиотики / Probiotics

В ходе большого количества клинических исследований доказано, что регулярное употребление пробиотиков благоприятно влияет на структуру и популяцию кишечной микробиоты, а также оказывает воздействие на функциональную активность и защитные свойства кишечного эпителия, пролиферацию и иммунную функцию у обследованных лиц [4, 51]. Потребление пробиотиков (включая ферментированные пищевые продукты, содержащие фруктаны и олигосахариды) приводит к специфическим изменениям в работе кишечного тракта за счёт модификации микробиоты. Пробиотики могут смягчать симптомы, вызванные стрессом: проблемы с пищеварением, воспаление, депрессия, нарушение настроения и другие [52].

Дозировка и штаммы пробиотиков варьируют, поэтому для спортсменов нет чётких диетических рекомендаций [8]. Например, штамм *Lactobacillus rhamnosus* CNCMI-4317 способен регулировать реакцию иммунной системы, морфогенез и гомеостаз лимфоидной ткани, состав популяции энтероцитов, а также метаболизм липидов [52].

Для понимания того, как пробиотики могут смягчать проявления депрессии необходимы дополнительные исследования [8]. Данных о влиянии пробиотиков на поведение атлетов и состояние оси кишка-мозг недостаточно. Применение в течение 8 недель *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium bifidum* у пациентов, испытывающих депрессию, имело положительное воздействие на общее эмоциональное состояние, а также концентрацию инсулина и глутатиона [53]. *Bifidobacterium longum* R0175, принимаемый на протяжении месяца, снижает тревожность, стресс и депрессию [54].

Наилучшие результаты получены в результате применения штаммов Bifidobacterium, которые распространены в микробиоте кишечного тракта многих видов млекопитающих, включая человека. Применение синергетической комбинации пробиотических штаммов *Lactobacillus helveticus* и *Bifidobacterium longum* в экспериментальных исследованиях демонстрирует значительное снижение проявлений анксиозности. Предположительно, это обусловлено способностью данных пробиотических бактерий модулировать концентрацию гипофосфорной кислоты и регулировать функциональную активность автономной нервной системы [54]. Применение *Lactobacillus farciminis* в сочетании с *Lactobacillus helveticus* NS8 способствует нормализации плазменных уровней адренокортикотропного гормона и кортикостерона, повышения уровня которых является ответной реакцией на стрессовые воздействия [55, 56]. Также восстанавливается концентрация норэпинефрина и серотонина в гиппокампе, содействуя тем самым снижению нейровоспалительных процессов. Для полного понимания механизмов, через которые кишечные микроорганизмы осуществляют взаимодействие с центральной нервной системой, влияя на эмоциональное состояние, уровень утомляемости, депрессивные расстройства и общее физиологическое состояние спортсменов, требуется проведение детальных мультидисциплинарных исследований.

Для оптимизации функционального взаимодействия между энтеральной микрофлорой и центральной нервной системой у профессиональных спортсменов может оказаться необходимым внедрение комплексной пробиотической терапии, направленной на инокуляцию специфических филогенетических групп микроорганизмов. Учитывая, что микробиота кишечника оказывает многогранное влияние на различные физиологические процессы хозяина, очень важно разрабатывать и адаптировать нутриционные стратегии, которые могут служить в качестве адъювантной или монотерапии для модуляции микробного состава в пользу улучшения физического состояния и психоэмоционального благополучия спортсменов [51, 57]. Необходимость дальнейших исследований в области диетологии и микробиологии становится очевидной для глубокого понимания взаимосвязей между питанием спортсменов и функциональной активностью их микробиоты, что имеет ключевое значение для оценки влияния этих факторов на спортивные достижения и стресс-ассоциированные состояния [6, 51, 58]. Модификация диетических режимов с целью позитивного модулирования микробиоты через установленные межсистемные коммуникативные оси, такие как гастроэнцефальная ось, может стать решающим фактором в улучшении спортивных показателей.

Заключение / Conclusion

Физические нагрузки, характерные для интенсивных спортивных тренировок, могут вызывать стрессовые реакции, которые в свою очередь влияют на уровень катаболических гормонов, профиль цитокинов и состав кишечной микробиоты. Эти изменения могут привести к расстройствам пищеварительной системы, психоэмоциональным нарушениям, таким как тревожность и депрессия, и, как следствие, к снижению спортивных результатов. Для минимизации риска возникновения дисфункций ЖКТ у профессиональных спортсменов рекомендуется тщательный индивидуальный подбор диеты, исключающий высокое содержание жиров и клетчатки, что способствует ускоренному гастральному опорожнению, эффективному усвоению воды и нутриентов, а также оптимизации кровоснабжения надпочечников, особенно в преддверии соревновательной активности. Однако, дефицит сложных углеводов в долгосрочной перспективе может негативно сказаться на функциональности кишечной микрофлоры и её биоразнообразии. Это важно учитывать, поскольку микробиота и сама кишечная система играют ключевую роль в поддержании гомеостаза организма спортсмена, обеспечивая транспортировку питательных веществ, воды и гормонов во время физической активности. Необходимо увеличить потребление сложных растительных полисахаридов для поддержания здоровья и функциональности кишечной микробиоты. Следует осознавать вредное воздействие повышенного потребления животного белка, которое может способствовать образованию токсичных метаболитов, таких как летучие серосодержащие соединения и амины, особенно в периоды отдыха и восстановления. Поэтому рекомендуется сокращение потребления таких продуктов в эти периоды. Включение в рацион пробиотиков и/или пребиотиков, улучшающих рост и активность полезных микроорганизмов, таких как Bifidobacteria и Lactobacillus, и продуцирующих полезные метаболиты, в частности короткоцепочечные жирные кислоты, может оказать благоприятное влияние на метаболические, иммунные и защитные функции организма спортсмена. Необходимо разработать научно обоснованные диетические подходы, направленные на контроль и модуляцию ферментативной активности кишечной микробиоты. Это позволит активизировать её метаболизм во время тренировок, ограничить развитие патогенной микрофлоры, производящей токсичные метаболиты, усугубляющие стрессовые реакции, а также способствовать сокращению времени восстановления после интенсивных нагрузок и соревнований, достигая высоких спортивных результатов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Маргазин В. А. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Гансбургский М. А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, ответственность за целостность всех частей статьи, написание текста; Коромыслов А. В. — сбор и обработка материала; Костров С. А. — обработка материала.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маргазин Владимир Алексеевич — д. м. н., заслуженный врач РФ, проф. кафедры медико-биологических основ спорта ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: margazin@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0002-9771-6325

РИНЦ SPIN-код: 3443–3274

Гансбургский Михаил Андреевич — к. м. н., доцент кафедры физической культуры и спорта ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: magan76@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0002-3181-9997

РИНЦ SPIN-код: 6708–3270

Коромыслов Александр Владимирович — к. м. н., доцент кафедры медико-биологических основ спорта ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: korsacfif1@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0003-4096-7075

РИНЦ SPIN-код: 5582–3118

Костров Сергей Александрович — ассистент кафедры медицинской кибернетики ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: kosea@ysmu.ru

https://orcid.org/0009-0002-2936-7570

РИНЦ SPIN-код: 9186–8847

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Margazin VA — study concept and design, editing; Gansburgskiy MA — study concept and design, collection and processing of material, writing the text, Koromyslov AV — collection and processing of material, Kostrov SA — processing of the material.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir A. Margazin — M. D., D. Sc. (Medicine), Honored Doctor of the Russian Federation, Professor of the department of Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: margazin@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0002-9771-6325

RSCI SPIN-code: 3443–3274

Mikhail A. Gansburgskiy — M. D., Ph. D. (Medicine), Associate Professor of the department of Physical Education and Sports of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: magan76@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0002-3181-9997

RSCI SPIN-code: 6708–3270

Alexander V. Koromyslov — M. D., Ph. D. (Medicine), associate Professor of the Department of Medical and Biological Sport Fundamentals of Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: korsacfif1@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0003-4096-7075

RSCI SPIN-code: 5582–3118

Sergey A. Kostrov — Assistant of the Department of Medical Cybernetics of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: kosea@ysmu.ru

https://orcid.org/0009-0002-2936-7570

RSCI SPIN-code: 9186–8847

Список литературы / References

1. Fontana F, Longhi G, Tarracchini C, Mancabelli L, Lugli GA, Alessandri G, Turroni F, Milani C, Ventura M. The human gut microbiome of athletes: metagenomic and metabolic insights. *Microbiome*. 2023 Feb 14;11(1):27. doi: 10.1186/s40168-023-01470-9.
2. Dziewiecka H, Buttar HS, Kasperska A, Ostapiuk-Karolczuk J, Domagalska M, Cichoń J, Skarpańska-Stejnborn A. Physical activity induced alterations of gut microbiota in humans: a systematic review. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2022 Jul 7;14(1):122. doi: 10.1186/s13102-022-00513-2.
3. Mohr AE, Jäger R, Carpenter KC, Kerksick CM, Purpura M, Townsend JR, West NP, Black K, Gleeson M, Pyne DB, Wells SD, Arent SM, Kreider RB, Campbell BI, Bannock L, Scheiman J, Wissent CJ, Pane M, Kalman DS, Pugh JN, Ortega-Santos CP, Ter Haar JA, Arciero PJ, Antonio J. The athletic gut microbiota. *J Int Soc Sports Nutr*. 2020 May 12;17(1):24. doi: 10.1186/s12970-020-00353-w.
4. Hughes RL, Holscher HD. Fueling Gut Microbes: A Review of the Interaction between Diet, Exercise, and the Gut Microbiota in Athletes. *Adv Nutr*. 2021 Dec 1;12(6):2190-2215. doi: 10.1093/advances/nmab077.
5. Tarracchini C, Fontana F, Lugli GA, Mancabelli L, Alessandri G, Turroni F, Ventura M, Milani C. Investigation of the Ecological Link between Recurrent Microbial Human Gut Communities and Physical Activity. *Microbiol Spectr*. 2022 Apr 27;10(2):e0042022. doi: 10.1128/spectrum.00420-22.
6. Cella V, Bimonte VM, Sabato C, Paoli A, Baldari C, Campanella M, Lenzi A, Ferretti E, Migliaccio S. Nutrition and Physical Activity-Induced Changes in Gut Microbiota: Possible Implications for Human Health and Athletic Performance. *Foods*. 2021 Dec 10;10(12):3075. doi: 10.3390/foods10123075.
7. Norheim F, Gjelstad IM, Hjorth M, Vinknes KJ, Langleite TM, Holen T, Jensen J, Dalen KT, Karlsen AS, Kielland A, Rustan AC, Drevon CA. Molecular nutrition research: the modern way of performing nutritional science. *Nutrients*. 2012 Dec 3;4(12):1898-944. doi: 10.3390/nu4121898.
8. Clark A, Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *J Int Soc Sports Nutr*. 2016 Nov 24;13:43. doi: 10.1186/s12970-016-0155-6.
9. Gleeson M, Bishop NC. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: modification of immune responses to exercise by carbohydrate, glutamine and anti-oxidant supplements. *Immunol Cell Biol*. 2000 Oct;78(5):554-61. doi: 10.1111/j.1440-1711.2000.t01-6-.x.
10. Morgan WP, Costill DL, Flynn MG, Raglin JS, O'Connor PJ. Mood disturbance following increased training in swimmers. *Med Sci Sports Exerc*. 1988 Aug;20(4):408-14. doi: 10.1249/00005768-198808000-00014.
11. van Wijck K, Lenaerts K, Grootjans J, Wijnands KA, Poeze M, van Loon LJ, Dejong CH, Buurman WA. Physiology and pathophysiology of splanchnic hypoperfusion and intestinal injury during exercise: strategies for evaluation and prevention. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012 Jul 15;303(2):G155-68. doi: 10.1152/ajpgi.00066.2012.
12. Rodriguez NR, Vislocky LM, Gaine PC. Dietary protein, endurance exercise, and human skeletal-muscle protein turnover. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007 Jan;10(1):40-5. doi: 10.1097/MCO.0b013e3280115e3b.
13. Helms ER, Zinn C, Rowlands DS, Naidoo R, Cronin J. High-protein, low-fat, short-term diet results in less stress and fatigue than moderate-protein moderate-fat diet during weight loss in male weightlifters: a pilot study. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2015 Apr;25(2):163-70. doi: 10.1123/ijsnem.2014-0056.
14. Krzywkowski K, Petersen EW, Ostrowski K, Link-Amster H, Boza J, Halkjaer-Kristensen J, Pedersen BK. Effect of glutamine and protein supplementation on exercise-induced decreases in salivary IgA. *J Appl Physiol* (1985). 2001 Aug;91(2):832-8. doi: 10.1152/jappl.2001.91.2.832.
15. Jang LG, Choi G, Kim SW, Kim BY, Lee S, Park H. The combination of sport and sport-specific diet is associated with characteristics of gut microbiota: an observational study. *J Int Soc Sports Nutr*. 2019 May 3;16(1):21. doi: 10.1186/s12970-019-0290-y.
16. Bruunsgaard H, Pedersen BK. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: effects of exercise on the immune system in the elderly population. *Immunol Cell Biol*. 2000 Oct;78(5):523-31. doi: 10.1111/j.1440-1711.2000.t01-14-.x.
17. Pasiakos SM, McClung HL, McClung JP, Margolis LM, Andersen NE, Cloutier GJ, Pikosky MA, Rood JC, Fielding RA, Young AJ. Leucine-enriched essential amino acid supplementation during moderate steady state exercise enhances postexercise muscle protein synthesis. *Am J Clin Nutr*. 2011 Sep;94(3):809-18. doi: 10.3945/ajcn.111.017061.
18. Crowe MJ, Weatherson JN, Bowden BF. Effects of dietary leucine supplementation on exercise performance. *Eur J Appl Physiol*. 2006 Aug;97(6):664-72. doi: 10.1007/s00421-005-0036-1.
19. Fernstrom JD, Fernstrom MH. Exercise, serum free tryptophan, and central fatigue. *J Nutr*. 2006 Feb;136(2):553S-559S. doi: 10.1093/jn/136.2.553S.
20. Meeusen R. Exercise, nutrition and the brain. *Sports Med*. 2014 May;44 Suppl 1(Suppl 1):S47-56. doi: 10.1007/s40279-014-0150-5.

21. Tumilty L, Davison G, Beckmann M, Thatcher R. Oral tyrosine supplementation improves exercise capacity in the heat. *European Journal of Applied Physiology*. 2011 Dec;111(12):2941-2950. DOI: 10.1007/s00421-011-1921-4.
22. Watson P, Enever S, Page A, Stockwell J, Maughan RJ. Tyrosine supplementation does not influence the capacity to perform prolonged exercise in a warm environment. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2012 Oct;22(5):363-73. doi: 10.1123/ijsnem.22.5.363.
23. van Wijck K, Lenaerts K, Grootjans J, Wijnands KA, Poeze M, van Loon LJ, Dejong CH, Buurman WA. Physiology and pathophysiology of splanchnic hypoperfusion and intestinal injury during exercise: strategies for evaluation and prevention. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012 Jul 15;303(2):G155-68. doi: 10.1152/ajpgi.00066.2012.
24. Windey K, De Preter V, Verbeke K. Relevance of protein fermentation to gut health. *Mol Nutr Food Res*. 2012 Jan;56(1):184-96. doi: 10.1002/mnfr.201100542.
25. Drygas W, Rębowska E, Stępień E, Golański J, Kwaśniewska M. Biochemical and hematological changes following the 120-km open-water marathon swim. *J Sports Sci Med*. 2014 Sep 1;13(3):632-7.
26. Blachier F, Mariotti F, Huneau JF, Tomé D. Effects of amino acid-derived luminal metabolites on the colonic epithelium and physiopathological consequences. *Amino Acids*. 2007 Nov;33(4):547-62. doi: 10.1007/s00726-006-0477-9.
27. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013 Sep;54(9):2325-40. doi: 10.1194/jlr.R036012.
28. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GD, Hirschfield GM, Hold G, Quraishi MN, Kinross J, Smidt H, Tuohy KM, Thomas LV, Zoetendal EG, Hart A. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016 Feb;65(2):330-9. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309990.
29. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, DiDonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warrier M, Brown JM, Krauss RM, Tang WH, Bushman FD, Lusis AJ, Hazen SL. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013 May;19(5):576-85. doi: 10.1038/nm.3145.
30. Toden S, Bird AR, Topping DL, Conlon MA. Resistant starch prevents colonic DNA damage induced by high dietary cooked red meat or casein in rats. *Cancer Biology & Therapy*. 2006 Mar;5(3):267-272. DOI: 10.4161/cbt.5.3.2382.
31. Taciak M, Barszcz M, Tuśnio A, Pastuszewska B. Interactive Effects of Indigestible Carbohydrates, Protein Type, and Protein Level on Biomarkers of Large Intestine Health in Rats. *PLoS One*. 2015 Nov 4;10(11):e0142176. doi: 10.1371/journal.pone.0142176.
32. Ferrocino I, Di Cagno R, De Angelis M, Turroni S, Vannini L, Bancalari E, Rantsiou K, Cardinali G, Neviani E, Cocolin L. Fecal Microbiota in Healthy Subjects Following Omnivore, Vegetarian and Vegan Diets: Culturable Populations and rRNA DGGE Profiling. *PLoS One*. 2015 Jun 2;10(6):e0128669. doi: 10.1371/journal.pone.0128669.
33. Williams C, Chryssanthopoulos C. Pre-exercise food intake and performance. *World Rev Nutr Diet*. 1997;82:33-45. doi: 10.1159/000059648.
34. Pendergast DR, Leddy JJ, Venkatraman JT. A perspective on fat intake in athletes. *J Am Coll Nutr*. 2000 Jun;19(3):345-50. doi: 10.1080/07315724.2000.10718930.
35. de Haan JJ, Lubbers T, Hadfoune M, Luyer MD, Dejong CH, Buurman WA, Greve JW. Postshock intervention with high-lipid enteral nutrition reduces inflammation and tissue damage. *Ann Surg*. 2008 Nov;248(5):842-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e318188752c.
36. Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Luo M, Blanchard E 4th, Taylor CM, Welsh DA, Berthoud HR. Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity. *Biol Psychiatry*. 2015 Apr 1;77(7):607-15. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.07.012.
37. Pedersen BK, Helge JW, Richter EA, Rohde T, Kiens B. Training and natural immunity: effects of diets rich in fat or carbohydrate. *Eur J Appl Physiol*. 2000 May;82(1-2):98-102. doi: 10.1007/s004210050657.
38. Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, Lauenborg B, Nookaew I, Hansen RH, Johannesen HH, Becker JC, Pedersen KS, Dethlefsen C, Nielsen J, Gehl J, Pedersen BK, Thor Straten P, Hojman P. Voluntary Running Suppresses Tumor Growth through Epinephrine- and IL-6-Dependent NK Cell Mobilization and Redistribution. *Cell Metab*. 2016 Mar 8;23(3):554-62. doi: 10.1016/j.cmet.2016.01.011.
39. Mickleborough TD. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in physical performance optimization. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2013 Feb;23(1):83-96. doi: 10.1123/ijsnem.23.1.83.
40. Ormsbee MJ, Bach CW, Baur DA. Pre-exercise nutrition: the role of macronutrients, modified starches and supplements on metabolism and endurance performance. *Nutrients*. 2014 Apr 29;6(5):1782-808. doi: 10.3390/nu6051782.
41. de La Serre CB, Ellis CL, Lee J, Hartman AL, Rutledge JC, Raybould HE. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Phy-*

siol. 2010 Aug;299(2):G440-8. doi: 10.1152/ajpgi.00098.2010.

42. Zhang M, Izumi I, Kagamimori S, et al. Role of taurine supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress in healthy young men. *Amino Acids*. 2004 Mar;26(2):203-207. DOI: 10.1007/s00726-003-0002-3.
43. Nieman DC, Gillitt ND, Knab AM, Shanely RA, Pappan KL, Jin F, Lila MA. Influence of a polyphenol-enriched protein powder on exercise-induced inflammation and oxidative stress in athletes: a randomized trial using a metabolomics approach. *PLoS One*. 2013 Aug 15;8(8):e72215. doi: 10.1371/journal.pone.0072215.
44. Dahl WJ, Stewart ML. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Health Implications of Dietary Fiber. *J Acad Nutr Diet*. 2015 Nov;115(11):1861-70. doi: 10.1016/j.jand.2015.09.003.
45. Hold GL. The gut microbiota, dietary extremes and exercise. *Gut*. 2014 Dec;63(12):1838-9. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307305.
46. Del Chierico F, Vernocchi P, Dallapiccola B, Putignani L. Mediterranean diet and health: food effects on gut microbiota and disease control. *Int J Mol Sci*. 2014 Jul 1;15(7):11678-99. doi: 10.3390/ijms150711678.
47. Kimura I, Inoue D, Maeda T, Hara T, Ichimura A, Miyauchi S, Kobayashi M, Hirasawa A, Tsujimoto G. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 May 10;108(19):8030-5. doi: 10.1073/pnas.1016088108.
48. Grider JR, Piland BE. The peristaltic reflex induced by short-chain fatty acids is mediated by sequential release of 5-HT and neuronal CGRP but not BDNF. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007 Jan;292(1):G429-37. doi: 10.1152/ajpgi.00376.2006.
49. de Oliveira EP, Burini RC, Jeukendrup A. Gastrointestinal complaints during exercise: prevalence, etiology, and nutritional recommendations. *Sports Med*. 2014 May;44 Suppl 1(Suppl 1):S79-85. doi: 10.1007/s40279-014-0153-2.
50. Marttinen M, Ala-Jaakkola R, Laitila A, Lehtinen MJ. Gut Microbiota, Probiotics and Physical Performance in Athletes and Physically Active Individuals. *Nutrients*. 2020 Sep 25;12(10):2936. doi: 10.3390/nu12102936.
51. Jacouton E, Mach N, Cadiou J, Lapaque N, Clément K, Doré J, van Hylckama Vlieg JE, Smokvina T, Blottière HM. Lactobacillus rhamnosus CNCMI-4317 Modulates Fiaf/Angptl4 in Intestinal Epithelial Cells and Circulating Level in Mice. *PLoS One*. 2015 Oct 6;10(10):e0138880. doi: 10.1371/journal.pone.0138880.
52. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Asemi Z, Esmaillzadeh A. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2016 Mar;32(3):315-20. doi: 10.1016/j.nut.2015.09.003.
53. Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, Desor D, Javelot H, Rougeot C. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*. 2011 Jul-Aug;2(4):256-61. doi: 10.4161/gmic.2.4.16108.
54. Schmidt C. Mental health: Thinking from the gut. *Nature.* 2015;518:12–15. doi: 10.1038/518S13a.
55. Плещёв И.Е., Николенко В.Н., Ачкасов Е.Е., Шкребко А.Н., Плещёва Т.Н., Бирг А.Б., Синьлян Ч., Греков Д.А. Эффективность нутритивной поддержки и её роль в процессе лечения лиц с саркопенией. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(1):12-22. [Pleshchev I.E., Nikolenko V.N., Achkasov E.E., Shkrebko A.N., Pleshcheva T.N., Birg A.B., Xinliang Z., Grekov D.A. The efficacy of nutritional support and its role in the treatment of persons with sarcopenia. *Patient-Oriented Medicine and Pharmacy*. 2023;1(1):12-22. (In Russ.)]https://doi.org/10.37489/2949-1924-0003.
56. Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, Chaumaz G, Eutamene H, Ferrier L, Houdeau E, Fioramonti J, Bueno L, Theodorou V. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2012 Nov;37(11):1885-95. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.024.
57. Ait-Belgnaoui A, Colom A, Braniste V, Ramalho L, Marrot A, Cartier C, Houdeau E, Theodorou V, Tompkins T. Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 Apr;26(4):510-20. doi: 10.1111/nmo.12295.

ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАЦИЯ

УДК: 615.12-614.27
DOI: 10.37489/2949-1924-0041
EDN: YZJLPR

АНАЛИТИЧЕСКАЯ СТАТЬЯ
ANALYTICAL ARTICLE

CC BY 4.0

Персонализированная помощь резус-отрицательным беременным женщинам: цифровая маркировка иммунологических лекарственных препаратов

Соколова О. В. [1], **Исаева И. Ю.** [2], **Куликова О. А.** [1]

[1] - ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,Ярославль,Российская Федерация
[2] - ГБУЗ ЯО «Клиническая больница №2»,Ярославль,Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Организация персонализированной помощи иммунологическими лекарственными препаратами для профилактики резус-конфликта у резус-отрицательных беременных женщин в амбулаторно-поликлинических подразделениях медицинской организации с использованием цифровой маркировки является актуальной в настоящее время.

Методология. В исследовании использовались методы контент-анализа, группировки, логистического, структурного и сравнительного анализа. Проведён анализ нормативной документации в сфере обращения маркированных иммунологических лекарственных препаратов; Клинических рекомендаций: акушерство и гинекология; локальных документов и бизнес-процессов деятельности аптеки медицинской организации, женских консультаций, гинекологических кабинетов поликлиник при проведении профилактики резус-конфликта у беременных женщин.

Результаты. Выявлено недостаточное внедрение цифровой маркировки иммунобиологических лекарственных препаратов в амбулаторно-поликлинических подразделениях медицинской организации. Обоснованы направления персонализированной лекарственной помощи беременным женщинам: организационные, технические, обучающие. Разработаны рекомендации для специалистов медицинской организации.

Заключение. Цифровая маркировка иммунобиологических лекарственных препаратов обеспечит персонализацию лекарственной помощи резус-отрицательным беременным женщинам в женских консультациях и поликлиниках.

Ключевые слова: цифровая маркировка; иммунобиологические лекарственные препараты; аптека; медицинская организация; беременная женщина; персонализированная помощь

Для цитирования: Соколова О. В., Исаева И. Ю., Куликова О. А. Персонализированная помощь резус-отрицательным беременным женщинам: цифровая маркировка иммунологических лекарственных препаратов. *Пациентоориентированная медицина и фармация.* 2024;2(1):46–52. https://doi.org/10.37489/2949-1924-0041. EDN: YZJLPR.

Поступила: 06.02.2024. **В доработанном виде:** 18.02.2024. **Принята к печати:** 06.03.2024. **Опубликована:** 30.03.2024.

Personalized care for Rh-negative pregnant women: digital labeling of immunological medicines

Olga V. Socolova [1], **Ilona Yu. Isaeva** [2], **Olga A. Kulikova** [1]

[1] - Yaroslavl State Medical University,Yaroslavl,Russian Federation
[2] - Yaroslavl Region «Clinical Hospital No. 2»,Yaroslavl,Russian Federation

Abstract

Relevance. The organization of personalized care with immunological medicines for the prevention of rhesus conflict in Rh-negative pregnant women in outpatient departments of a medical organization using digital labelling is currently relevant.

Methodology. The research used methods of content analysis, grouping, structural and comparative analysis. The analysis of regulatory documentation in the field of treatment of labelled immunological drugs; Clinical recommendations: obstetrics and gynecology; local documents and business processes of the pharmacy of a medical organization, women's consultations, gynecological offices of polyclinics during the prevention of Rh conflict in pregnant women.

Results. Insufficient implementation of digital labelling of immunobiological drugs in outpatient departments of a medical organization has been revealed. The directions of personalized medical care for pregnant women are substantiated: organizational, technical, and educational. Methodological recommendations have been developed for specialists of a medical organization.

Conclusion. The digital labelling of immunobiological drugs will ensure the personalization of drug care for Rh-negative pregnant women in antenatal clinics and polyclinics.

Keywords: digital labeling; immunobiological medicines; pharmacy; medical organization; pregnant woman; personalized care
For citation: Socolova OV, Isaeva IYu, Kulikova OA. Personalized care for Rh-negative pregnant women: digital labeling of immunological medicines. *Patient-oriented medicine and pharmacy.* 2024;2(1):46–52. https://doi.org/10.37489/2949-1924-0041. EDN: YZJLPR.

Received: 06.02.2024. **Revision received:** 18.02.2024. **Accepted:** 06.03.2024. **Published:** 30.03.2024.

Актуальность / Relevance

В настоящее время фармацевтическая отрасль наращивает цифровую трансформацию. Положительным последствием этого процесса является возможность персонализированного подхода к оказанию лекарственной помощи населению РФ [1].

Одним из направлений персонализированной медицины является профилактика патологических состояний, основанная на индивидуальных особенностях организма беременных женщин (БЖ). В качестве профилактики заболеваний у резус-отрицательных БЖ (Rh_0 (D)), не сенсибилизированных к Rh_0 (D) — антигену, и у женщин, имеющих слабоположительный резус крови (Du), при беременности и рождении резус-положительного ребёнка применяются специализированные иммунобиологические лекарственные препараты (ИЛП) [2, 3].

На эффективность, безопасность и качество ИЛП влияет соблюдение требований «холодовой цепи» на всех этапах оборота лекарственного препарата (ЛП) в медицинской организации (МО): от момента его поступления, хранения, транспортирования и до введения в организм БЖ. В современных условиях Федеральная государственная информационная система мониторинга движения ЛП (ФГИС МДЛП) позволяет отслеживать оборот каждой упаковки ЛП, включая ценовую политику, количество ЛП, их остаток и срок годности. Кроме того, осуществляется контроль качества ЛП, путём отзыва и контроля обращения отозванных серий ЛП, что снижает риск появления в гражданском обороте некачественных и фальсифицированных ЛП [4].

В связи с этим появляются новые бизнес-процессы в ходе оказания лекарственной помощи резус-отрицательным БЖ. При этом осуществляется информационное взаимодействие между структурными подразделениями МО по обмену сведениями и документами в электронном и цифровом форматах [5], что требует дополнительных знаний и компетенций у специалистов [6, 7]. Одним из важных факторов, обеспечивающим своевременное предоставление медицинской и лекарственной помощи БЖ на амбулаторном этапе, является введение электронного документооборота [8].

Следовательно, цифровая маркировка способствует повышению безопасности ЛП и создаёт условия для обеспечения персонализированного подхода лекарственной помощи пациентам.

Цели / Objectives

В связи с этим целью настоящего исследования явилась организация персонализированной помощи иммунологическими лекарственными препаратами для профилактики резус-конфликта у беременных женщин в амбулаторно-поликлинических подразделениях медицинской организации с использованием цифровой маркировки упаковок.

Задачами являлись: провести анализ правовых основ регулирования обращения ИЛП, подлежащих обязательной маркировке средствами идентификации; изучить ассортимент лекарственных препаратов для профилактики резус-конфликта у резус-отрицательных женщин, разрешённым к медицинскому применению в РФ; выявить ассортимент ИЛП в аптеке МО; обосновать структуру бизнес-процессов при осуществлении оборота ИЛП в аптеке и других структурных подразделениях МО; обосновать направления персонализированной помощи при профилактике резус-конфликта у резус-отрицательных женщин в амбулаторно-поликлинических подразделениях.

Методология / Methodology

Для достижения цели и решения поставленных задач применялись методы контент-анализа, сравнительного анализа, логического анализа, группировки и структурного анализа. Объектами послужили данные сайтов Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС), Рубрикатора клинических рекомендаций Минздрава РФ, справочной правовой системы КонсультантПлюс; нормативно-правовые акты, регламентирующие порядок оборота ИЛП; организационно-распорядительные документы и бизнес-процессы по лекарственному обеспечению ГБУЗ ЯО «КБ № 2», отчёты, функционалы программного обеспечения «1С: Медицина — Больничная аптека, Поликлиника, Больница».

Результаты / Results

Профилактика резус-положительной иммунизации резус-отрицательных женщин, не сенсибилизированных к антигену Rh_0 (D): дородовая профилактика; дородовая профилактика осложнений беременности; внутриутробная смерть плода; трансплацентарная трансфузия в результате дородового кровотечения проводится в женских консультациях, гинекологических кабинетах поликлиник

Иммуноглобулином человека антирезус Rh_o [D] на основании клинических рекомендаций и инструкций по применению ЛП.

Проведён анализ законодательных требований при обращении ИЛП [9]. Прежде всего, для иммунопрофилактики используются отечественные и зарубежные ИЛП, зарегистрированные в соответствии с законодательством РФ. ИЛП подлежат вводу в гражданский оборот после получения разрешения Росздравнадзора [10].

Хранение и транспортировка ИЛП осуществляются в соответствии с санитарными правилами, утверждёнными Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 №4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686–21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». Правила устанавливают требования к температурному режиму транспортирования и хранения ИЛП, к оборудованию для «холодовой цепи», к оборудованию для транспортирования ИЛП, к оборудованию для хранения ИЛП, к оборудованию для контроля температурного режима в системе «холодовой цепи». В правилах представлены общие требования к организации транспортирования и хранения ИЛП на всех уровнях «холодовой цепи», включая 3 уровень для аптеки и 4 уровень для структурных подразделений МО.

Особые требования государством РФ предъявляются к цифровой маркировке ЛП, утверждённой Постановлением Правительства РФ от 14.12.2018 №1556 «Об утверждении Положения о системе мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения». В соответствии с этими нормативными документами все данные по обороту ИЛП заносятся в ФГИС МДЛП.

Следовательно, на государственном уровне вопросам соблюдения специальных условий хранения, транспортировки, законного оборота и цифровой маркировки ИЛП уделяется серьёзное внимание, что способствует внедрению персонализированной лекарственной помощи.

Далее изучен ассортимент ИЛП, разрешённых к медицинскому применению в РФ на амбулаторно-поликлиническом этапе с международным непатентованным названием (МНН) Иммуноглобулин человека антирезус Rh_o [D]. Анализ проведён на основе данных ГРЛС по состоянию на декабрь 2023 года (см. табл. 1).

Таблица 1. Анализ рынка иммунобиологических лекарственных препаратов для профилактики резус-конфликта у резус-отрицательных женщин
Table 1. Analysis of the market for immunobiological drugs for the prevention of Rh-conflict in Rh-negative women

ТН	Лекарственная форма	Дозировка	Страна-производитель	t°	Цена, руб.	ЖНВЛП	Разрешение
Иммуноро Кедрион	лиофилизат для приготовления раствора для в/м	300 мкг 2 мл в комплекте с растворителем, фл.	Италия	не выше 25°С	2712,86	да	бессрочно
Резогам® Н	раствор для в/м и в/в	750 ЕД/мл 2 мл шприц в комплекте с иглой	Швейцария	2°С – 8°С	-	нет	5 лет
Иммуноглобулин человека антирезус Rho [D]	раствор для в/м введения	150 мкг/мл (750 МЕ/мл) 2 мл амп.	Россия	2°С – 8°С	3908,98	да	бессрочно
КамРОУ®	раствор для в/м введения	150 мкг (750 МЕ/мл) 2 мл в комплекте с иглой флакон	Израиль	2°С – 8°С	7391,71	да	5 лет
ГиперРОУ С/Д	раствор для в/м введения	1500 МЕ (300 мкг) шприц 1 шт.	США	2°С – 8°С	5309,91	да	бессрочно

Примечания: ТН – торговое наименование лекарственного препарата; t°С – температурный режим хранения; Цена – зарегистрированная предельная цена без НДС, руб.; ЖНВЛП – перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; Разрешение – разрешение ввода в гражданский оборот; в/м – внутримышечное введение; в/в – внутривенное введение.

Notes: TN – trade name of the medicinal product; t°C – storage temperature; Price – registered maximum price excluding VAT, rub.; Vital and Essential Drugs – a list of vital and essential drugs; Permission – permission to enter into civil circulation; IM – intramuscular injection; IV – intravenous administration.

Установлено, что лекарственные препараты с МНН Иммуноглобулин человека антирезус Rh_o [D] на территории РФ зарегистрированы под несколькими торговыми наименованиями. Имеют различные формы выпуска — раствор для внутримышечного и/или для внутривенного введения, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения в ампулах или преднаполненных шприцах с дозировкой 300 мкг. В РФ производится только один ИЛП, остальные ИЛП выпускаются за рубежом.

В основном все ИЛП имеют температурный режим хранения и транспортирования 2°С — 8°С, только ИЛП с торговым наименованием Иммуноро Кедрион — не выше 25°С, что понижает риски нарушения «холодовой цепи».

Срок ввода в гражданский оборот ограничен до 5 лет у ИЛП с торговыми наименованиями Резогам® Н и КамРОУ®. В перечень ЖНВЛП внесены все представленные ИЛП кроме ИЛП с торговым наименованием Резогам® Н. Наиболее затратным является ИЛП с торговым наименованием КамРОУ®.

На следующем этапе проведён анализ ассортимента ИЛП с МНН Иммуноглобулин человека антирезус Rh_o [D] в аптеке МО. Исследования за 2020–2022 гг. аптеки МО проводились с использованием функционала «Управление закупками и запасами аптеки» программного продукта «1С: Медицина. Больничная аптека».

Установлено, что МО осуществляет закупки ИЛП по Федеральному закону от 05.04.2013 №44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» за счёт средств, полученных по родовым сертификатам [11]. Для формирования закупок определяется потребность на основании электронных заявок структурных подразделений МО и анализа движения ИЛП за предыдущие периоды с использованием электронных отчётов «ABC/VEN-анализ торговых наименований (закупки)». Стоимость рассчитывалась в соответствии с зарегистрированными предельными ценами, региональными надбавками, НДС и коммерческим предложениям. Поставки ИЛП с нанесёнными средствами идентификации производились по заключённым контрактам с двумя торговыми наименованиями — Иммуноро Кедрион и Резогам® Н (см. табл. 2). Цифровая маркировка ИЛП была внедрена на территории РФ с 1 июля 2021 года, результаты движения упаковок отражаются в личных кабинетах ФГИС МДЛП поставщика ИЛП и МО, что существенно упорядочило движение упаковок ИЛП.

Таблица 2. Поставки иммунобиологических лекарственных препаратов с международным непатентованным наименованием Иммуноглобулин человека антирезус Rh_o [D] за 2020–2022 гг.
Table 2. Supplies of immunobiological medicinal products with the international nonproprietary name Human immunoglobulin anti-rhesus Rh_o [D] for 2020–2022.

МНН иммунобиологических лекарственных препаратов	2020		2021		2022	
	кол-во уп.	стоимость, млн. руб.	кол-во уп.	стоимость, млн. руб.	кол-во уп.	стоимость, млн. руб.
Иммуноглобулин человека антирезус Rho [D]	620	2,035	487	1,598	392	0,959

Примечания: МНН — международное непатентованное наименование.
Notes: INN — international nonproprietary name.

Из табл. 2 видно, что имеется тенденция к снижению, закупаемых ИЛП. В 2022 году закупки уменьшились на 36,8% по сравнению с 2020 годом в натуральных показателях. В стоимостном выражении снизились более чем в 2 раза.

Следовательно, изучение ассортимента ИЛП в аптеках МО показало, что не все зарегистрированные ИЛП с МНН Иммуноглобулин человека антирезус Rh_o [D] выходят на процедуры закупки, осуществляемые государственными учреждениями здравоохранения. Поставки ИЛП осуществляются по заключённым государственным контрактами, размещаемым на федеральных электронных торговых площадках.

На следующем этапе исследования определена и обоснована структура основных бизнес-процессов при осуществлении оборота ИЛП в аптеке и женских консультациях, где применяется Иммуноглобулин человека антирезус Rh_o [D]:

- электронный документооборот (требование от структурных подразделений, документ отпуска аптеки в структурное подразделение);
- перемещение цифровой информации ИЛП в ФГИС МДЛП при отпуске в структурное подразделение МО с помощью 2D-сканеров;
- вывод из оборота упаковки ИЛП для оказания лекарственной помощи конкретной беременной женщине, отражённый в ФГИС МДЛП

с использованием регистраторов выбытия, прикреплённых к определённому месту деятельности МО;
- формирование электронных отчётных форм.

Формирование электронного документа позволяет в кратчайшие сроки произвести отпуск ИЛП в структурное подразделение и конкретному пациенту. Списание упаковки ИЛП на конкретную БЖ отражается сразу в ФГИС МДЛП и локальной товарно-учётной системе «1С: Медицина. Больничная аптека», что способствует осуществлению контроля на всех этапах обращения ИЛП. Функционал «Отчеты по закупкам. Движение товаров», который постоянно актуализируется, обеспечивая сбор и анализ потребностей в ИЛП, вырабатывать структуру логистических поставок в подразделения МО. Цифровая маркировка закрепляет конкретные упаковки ИЛП за определённым структурным подразделением и направлена на оказание персонализированной лекарственной помощи.

В связи с тем, что на первом этапе маркировка с использованием средств идентификации была введена только в аптеке МО, то для выполнения нормативно-правовых актов требуется внедрение цифровых преобразований в структуре бизнес-процессов амбулаторно-поликлинических подразделениях для оказания качественного лекарственного обеспечения резус-отрицательных БЖ.

Обсуждение / Discussion

На основе анализа нормативной документации, изучения ассортимента ИЛП, структуры бизнес-процессов МО обоснованы направления персонализированной лекарственной помощи при профилактике резус-конфликта у резус-отрицательных БЖ в амбулаторно-поликлинических подразделениях МО: организационные, технические, обучающие.

Для практической реализации сформулированных направлений разработаны рекомендации, которые включают следующие положения:
- разработка локальных организационно-распорядительных актов с назначением ответственных лиц в аптеке МО и женских консультациях;
- разработка стандартных операционных процедур;
- внедрение информационных технологий в бизнес-процессы во всех амбулаторно-поликлинических подразделениях МО;
- повышение пользовательских навыков ИКТ и IT знаний фармацевтических работников и медицинских работников.

Заключение / Conclusion

В настоящее время в Российской Федерации на государственном уровне уделяется большое внимание иммунологической профилактике патологических заболеваний беременных женщин. Федеральная государственная информационная система мониторинга движения иммунобиологических лекарственных препаратов с использованием средств идентификации от производителя до конечного потребителя позволит сформировать индивидуальную маршрутизацию резус-отрицательным беременным женщинам, а также обработать данные об иммунопрофилактике. Внедрение цифровых преобразований в структуре бизнес-процессов обеспечит полную персонализацию лекарственной помощи в женских консультациях, гинекологических кабинетах поликлиник.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Соколова О. В. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Исаева И. Ю. — ответственность за целостность всех частей статьи, написание текста; Куликова О. А. — написание текста, сбор и обработка материала.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Socolova OV — research concept and design, writing, editing; Isaeva IYu — responsibility for the integrity of all parts of the article, writing the text; Kulikova OA — writing the text, collecting and processing the material.

Financing

The study had no sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соколова Ольга Вячеславовна — к. фарм. н., доцент, кафедра управления и экономики фармации, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: sova293@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0001-9110-446X
РИНЦ SPIN-код: 1918–2285

Исаева Илона Юрьевна — зав. аптекой, ГБУЗ ЯО «Клиническая больница №2», аптека, Ярославль, Российская Федерация
e-mail: isaeva.ilona@bk.ru
https://orcid.org/0000-0002-1053-7317

Куликова Ольга Анатольевна — старший преподаватель, начальник учебного отдела института фармации, кафедра управления и экономики фармации, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация
e-mail: kulikovaoa@mail.ru
РИНЦ SPIN-код: 8662–6166

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Socolova — Ph. D. in Pharmacy, Associate Professor, Yaroslavl State Medical University, Department of Management and Economics of Pharmacy of the Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: sova293@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0001-9110-446X
RSCI SPIN-code: 1918–2285

Ilona Yu. Isaeva — Head of pharmacy, Yaroslavl Region «Clinical Hospital No. 2», pharmacy, Yaroslavl, Russian Federation
e-mail: isaeva.ilona@bk.ru
https://orcid.org/0000-0002-1053-7317

Olga A. Kulikova — Senior Lecturer at the Department of Pharmacy Management and Economics, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation
e-mail: kulikovaoa@mail.ru
РИНЦ SPIN-код: 8662–6166

Список литературы / References

1. Тихонов А.В., Умаров С.З., Хорунжая А.А. Анализ цифровой трансформации фармацевтической отрасли: положительные и отрицательные последствия. *Фармакоэкономика: теория и практика.* 2023;11(№2):64-65. https://doi.10.30809/phe.2.2023.33. [Tikhonov A.V., Umarov S.Z., Korunzhaya A.A. Analysis of the pharmaceutical industry digital transformation: positive and negative consequences. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2023;11(№2): 64-65. (In Russ.)].
2. Государственный реестр лекарственных средств. Электронный ресурс. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/. Дата обращения: 21.12.2023. [The State Register of Medicines. (Electronic resource). URL: https://grls.rosminzdrav.ru / (accessed: 22.12.2023)].
3. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава РФ. Электронный ресурс. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru. Дата обращения: 21.12.2023. [Rubricator of clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation (Electronic resource). (accessed: 21.12.2023)].
4. Приказ Минздрава России от 30.11.2015 №866 «Об утверждении Концепции создания Федеральной государственной информационной системы мониторинга движения лекарственных препаратов от производителя до конечного потребителя с использованием маркировки». Электронный ресурс. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_192839/37726dc889a8c5701da59f09cb20f1c6adaa9027/. Дата обращения: 22.12.2023. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 11/30/2015 No. 866 "On Approval of the Concept of Creating a Federal State Information System for monitoring the movement of medicines from the manufacturer to the end user using labeling". (Electronic resource). (accessed: 22.12.2023)].
5. Соколова О.В., Исаева И.Ю. Информационное взаимодействие структурных подразделений медицинской организации. Глобальные векторы развития фармацевтического образования, науки и практики в условиях непредсказуемой внешней среды и цифровизации: материалы XI Всероссийской межвузовской научно-практической конференции. Коломна, 21-23 сентября 2023; (1):107-110. [Sokolova A.V., Isaeva I.Y. Information interaction of structural divisions of a medical organization. Global vectors of development of pharmaceutical education, science and practice in an unpredictable external environment and digitalization: materials of the XI All-Russian Interuniversity Scientific and Practical Conference. Kolomna, 2023-21-23-09; (1):107-110. (In Russ.)].
6. Лаврентьева Л.И., Исаева И.Ю. Организационные проблемы работы больничной аптеки в современных условиях. *Современная организация лекарственного обеспечения.* 2021;(1):93-95. https://doi.org/10.30809/solo.1.2021.31 [Lavrentieva L.I., Isaeva I.Y. Organizational problems of the hospital phar-

macy in modern conditions. *Modern organization of drug provision*. 2021;(1):93-95. (In Russ.)].

7. Каракозова В.В., Кныш В.В., Каракозов С.В. Организационно-методическое решение проблемы регистрации выбытия из оборота маркированных лекарственных средств в аптеке медицинской организации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2021;(4): 23-37 [Karakozova V.V., Knysh V.V., Karakozov S.V. Organizational and methodological solution to the problem of registration of the retirement of labeled medicines from circulation in a pharmacy of a medical organization. *Modern problems of healthcare and medical statistics*. 2021;(4): 23-37 (In Russ.)].
8. Соколова О.В., Исаева И.Ю. Особенности лекарственного обеспечения женщин в период беременности. *Фармакоэкономика: теория и практика.* 2023;11(2):54. https://doi:10.30809/phe.2.2023.33 [Sokolova A.V., Isaeva I.Y. Features of drug provision for women during pregnancy. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2023;11(2): 54. (In Russ.)].
9. Федеральный закон 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Электронный ресурс. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350. Дата обращения: 22.12.23. [Federal Law No. 61-FZ of 12.04.2010 «On Circulation of Medicines». (Electronic resource).].
10. Письмо Росздравнадзора от 28.11.2019 № 01И-2906/19 «О вводе в гражданский оборот». Электронный ресурс. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_338942/. Дата обращения: 22.12.2023. [Letter of Roszdravnadzor dated 11/28/2019 No. 01I-2906/19 «On putting into civil circulation». (Electronic resource). (accessed: 22.12.2023)].
11. Приказ МЗ от 28.112005 №701 «О родовом сертификате». Электронный ресурс. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_56881/608cc241a22b60b313c86149fe90242b3732aab5/. Дата обращения: 21.12.2023. [Order of the Ministry of Health dated 28.112005 No. 701 «On the generic certificate». (Electronic resource). (accessed: 22.12.2023)].

УДК: 615.036.8+616-089.5-056+616.13-089
DOI: 10.37489/2949-1924-0042
EDN: EJZRFN

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

CC BY 4.0

Полиморфизмы гена CYP2D6 и качество послеоперационной анальгезии трамадолом после сосудистых операций

Соколов Д. А., Ганерт А. Н., Тимошенко А. Л., Любошевский П. А.

ФГБО ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,Ярославль,Российская Федерация
ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница»,Ярославль,Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Качество послеоперационного обезболивания может зависеть от индивидуальных генетических особенностей пациента. Так, полиморфизмы C100T и G1846A в гене CYP2D6 могут изменять биотрансформацию трамадола и, как следствие, его клинический эффект.

Цель. Оценить качество послеоперационного обезболивания на основе трамадола после сосудистых операций в зависимости от наличия/отсутствия полиморфизмов гена CYP2D6, изофермента цитохрома P450.

Материалы и методы. Обследовали 78 пациентов 52 [49–61] лет, которым в плановом порядке выполнялись операции на позвоночных артериях. Каждые 3 часа после операции оценивали болевой синдром по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). До и после операции проводили анализ вариабельности сердечного ритма по методике Р. М. Баевского. Из цельной крови определяли наличие полиморфизмов C100T и G1846A гена CYP2D6. Полученные данные анализировали методами непараметрической статистики.

Результаты. При оценке гена CYP2D6 полиморфизмы были выявлены у 22 (28,2%) больных: G1846A у 18 (23,1%) пациентов и C100T — у 4 (5,1%). Пациентов ретроспективно разделили на 2 группы: группу 1 (n=56) составили пациенты без исследованных полиморфизмов гена CYP2D6, группу 2 (n=22) — с выявленными полиморфизмами. Болевой синдром по ВАШ в покое был интенсивнее в группе 2 в 18:00, 21:00 и в 09:00 первых послеоперационных суток, при активизации больных — в 18:00 и 09:00 ($p<0,05$). Индекс напряжения после операции был также выше в группе 2 ($p<0,05$).

Выводы. Частота встречаемости полиморфизмов G1846A и C100T гена CYP2D6 у сосудистых пациентов составила 28,2%. У таких больных отмечался более выраженный послеоперационный болевой синдром, большая активность симпатической нервной системы. Определение данных полиморфизмов может быть использовано для составления эффективной персонифицированной схемы послеоперационного обезболивания.

Ключевые слова: послеоперационное обезболивание; трамадол; цитохром P450; генетический полиморфизм; некардиальная хирургия; персонализированная терапия; болевой синдром; послеоперационный период

Для цитирования: Соколов Д. А., Ганерт А. Н., Тимошенко А. Л., Любошевский П. А. Полиморфизмы гена CYP2D6 и качество послеоперационной анальгезии трамадолом после сосудистых операций. *Пациентоориентированная медицина и фармация.* 2024;2(1):53–60. https://doi.org/10.37489/2949-1924-0042. EDN: EJZRFN.

Поступила: 01.03.2024. **В доработанном виде:** 15.03.2024. **Принята к печати:** 20.03.2024. **Опубликована:** 30.03.2024.

CYP2D6 gene polymorphisms and the quality of postoperative analgesia with tramadol after vascular surgery

Dmitry A. Sokolov, Andrey N. Ganert, Andrey L. Tymoshenko, Pavel A. Lyuboshevskiy

Yaroslavl State Medical University,Yaroslavl,Russian Federation
Regional clinical hospital,Yaroslavl,Russian Federation

Abstract

Relevance. The quality of postoperative anesthesia may depend on the individual genetic characteristics of the patient. Thus, the C100T and G1846A polymorphisms in the CYP2D6 gene can change the biotransformation of tramadol and, consequently, its clinical effect.

Objective. To evaluate the quality of postoperative pain relief based on tramadol after vascular operations depending on the presence/absence of polymorphisms in CYP2D6, an isoenzyme of cytochrome P450.

Materials and methods. We examined 78 patients aged 52 [49–61] years who underwent routine operations on the vertebral arteries. Every 3 h after surgery, pain was assessed using a visual analog scale. Before and after the operation, variability in heart rate was analyzed according to the method described by Baevsky. The presence of polymorphisms C100T and G1846A in CYP2D6 was determined from whole blood samples. The obtained data were analyzed using nonparametric statistics.

Results. When assessing the CYP2D6 gene, polymorphisms were identified in 22 (28.2%) patients: G1846A in 18 (23.1%) patients and C100T in 4 (5.1%). Patients were retrospectively divided into 2 groups: group 1 (n=56) included patients without studied polymorphisms of the CYP2D6 gene and group 2 (n=22) — with identified polymorphisms. Pain syndrome according to VAS at rest was more intense in group 2 at 18:00, 21:00, and 09:00 on the first postoperative day, when patients were activated — at 18:00 and 09:00 ($p<0.05$). The stress index after surgery was also higher in group 2 ($p<0.05$).

Conclusions. The frequency of occurrence of polymorphisms G1846A and C100T of the CYP2D6 gene in vascular patients was 28.2%. These patients had a more pronounced postoperative pain syndrome and greater activity of the sympathetic nervous system. The determination of these polymorphisms can be used to create an effective personalized plan for postoperative pain relief.

Keywords: postoperative analgesia; tramadol; cytochrome P450; genetic polymorphism; non-cardiac surgery; personalized therapy; pain syndrome; postoperative period

For citation: Sokolov DA, Ganert AN, Tymoshenko AL, Lyuboshevskiy PA. CYP2D6 gene polymorphisms and the quality of postoperative analgesia with tramadol after vascular surgery. *Patient-oriented medicine and pharmacy.* 2024;2(1):53–60. https://doi.org/10.37489/2949-1924-0042. EDN: EJZRFN.

Received: 01.03.2024. **Revision received:** 15.03.2024. **Accepted:** 20.03.2024. **Published:** 30.03.2024.

Введение / Introduction

Неразрешённой проблемой современной анестезиологии являются высокие цифры сердечно-сосудистых осложнений после некардиальных операций. В своих предыдущих работах мы показывали, что их частота весьма значительна [1–3], в особенности — в сосудистой хирургии [4–6]. Значимым фактором риска таких осложнений является выраженный болевой синдром в послеоперационном периоде [7, 8]. Несмотря на то, что сосудистые оперативные вмешательства относятся к категории низкой или средней травматичности, в клинике часто наблюдается весьма интенсивный болевой синдром [9].

Стоить отметить, что при оценке качества послеоперационного обезболивания полученные результаты весьма разноречивы [10]. Одним из факторов, по которым ухудшается клинический эффект от применения наркотических анальгетиков, является наличие у пациента полиморфизмов в генах μ-опиоидных рецепторов и рецепторов катехол-О-метилтрансферазы [11–12]. Индивидуальные особенности фармакогенетики конкретного больного могут влиять на биотрансформацию лекарственных препаратов с участием с участием цитохрома Р450. Фармакогенетические особенности метаболизма антикоагулянтов, статинов, нестероидных противовоспалительных препаратов, гипотензивных средств уже нашли своё применения в клинике при выборе как самих препаратов, так и режима их дозирования [13–14].

Трамадол достаточно часто применяется для послеоперационного обезболивания в сосудистой хирургии. В ходе биотрансформации данного препарата под воздействием цитохрома Р450 (изофермент CYP2D6) образуется О-десметилтрамадол, который обладает более высоким сродством к μ-опиоидным рецепторам [15]. Полиморфизм C100T в гене CYP2D6 снижает активность изофермента и, соответственно, скорость деметилирования трамадола, а при наличии полиморфизма G1846A наблюдается полное отсутствие активности изофермента [16]. Это ведёт к снижению качества послеоперационного обезболивания, в частности, при гинекологических операциях, что мы продемонстрировали ранее [17]. На снижение качества послеоперационной анальгезии кеторолаком и трамадолом влияли полиморфизмы генов CYP2D6 и CYP2C9 после операций малой травматичности — лапароскопической холецистэктомии [18].У более возрастных пациентов в сосудистой хирургии подобные исследования отсутствуют, хотя значимость адекватной послеоперационной аналгезии подчеркивается её потенциальной ролью в профилактике кардиальных осложнений.

Цель исследования / Objective

Оценить качество послеоперационного обезболивания на основе трамадола после сосудистых операций в зависимости от наличия/отсутствия полиморфизмов гена CYP2D6, изофермента цитохрома Р450.

Материалы и методы / Materials and methods

С разрешения этического комитета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России на базе ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» выполнили пилотное одноцентровое наблюдательное исследование. В исследование включили 78 пациентов в возрасте

от 40 до 65 лет 52 [49–61], которым в плановом порядке выполнялись реконструктивные операции на позвоночных артериях.

Для оценки физического статуса пациентов и риска сердечно-сосудистых осложнений использовали шкалу ASA и рассчитывали пересмотренный индекс кардиального риска.

Методика анестезии и послеоперационного анальгезии были идентичны у всех пациентов. Операции проводились в условиях общей анестезии с миоплегией и искусственной вентиляции лёгких. Для премедикации внутривенно использовали следующие препараты: фентанил (1,4 мкг/кг) и диазепам (0,14 мг/кг). Индукция проводилась пропофолом (2 мг/кг), миоплегия — рокуронием (0,6 мг/кг). Для поддержания анестезии применяли севофлуран, фентанил и рокуроний в стандартных дозировках. После операции, учитывая риск кровотечения, для мониторинга витальных показателей, проведения комплекса лечения и обследования все больные на первые послеоперационные сутки переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии. Схема послеоперационной аналгезии, принятая в клинике для операций такого типа, была идентична у всех пациентов и включала в себя внутривенное введение трамадола (100 мг каждые 6 часов) и кеторолака (30 мг каждые 8 часов), а также парацетамол *per os* (1000 мг каждые 6 часов).

Болевой синдром оценивался в покое и при активизации пациентов (движение, кашель, повороты на бока) каждые 3 часа по 100-мм визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Дополнительно по Ричмондской шкале возбуждения-седации (*англ.* Richmond Agitation-Sedation Scale; RASS) оценивалась степень седации больных. Регистрировали наличие послеоперационной тошноты и рвоты (0 — отсутствие, 1 — симптомы тошноты, 2 — рвота).

Анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) и прочих показателей состояния вегетативной нервной системы проводили с помощью кардиоинтервалографии по методике, предложенной Р. М. Баевским. Использовали аппарат ВНС-Спектр (ООО «Нейрософт», г. Иваново, Россия) с автоматическим формированием протокола исследования. В дальнейшем анализировали следующие показатели: частоту сердечных сокращений, моду (Mo), амплитуду моды (AMo), вариационный размах (DX) и индекса напряжения (ИН). Исследование проводили в одно и тоже время суток: в 18:00 накануне оперативного вмешательства при предоперационном осмотре пациента и в 18:00 после операции.

Исследование ДНК проводили методом полимеразной цепной реакции из образцов цельной крови с помощью амплификатора детектирующего ДТ-лайт 5 (ООО «ДНК-технология», г. Москва, Россия) и наборов реагентов «SNP-Скрин» для определения полиморфизма C100T и полиморфизма G1846A гена CYP2D6 (ООО «Синтол», г. Москва, Россия). Анализы выполнялись ретроспективно, как правило, после выписки пациента из клиники.

Для хранения полученных данных использовали базу, сформированную в программе Microsoft Excel. Для обработки данных использовали статистическую программную платформу IBM SPSS Statistics (версия 20). Учитывая отличный от нормального характер распределения, данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (P_{25}-P_{75}). Сравнение в группах проводили для количественных признаков с помощью U-критерия Манна — Уитни, для качественных — с помощью точного критерия Фишера. Уровень значимости p в расчётах был принят равным 0,05.

Результаты / Results

При оценке гена CYP2D6 полиморфизмы были выявлены у 22 (28,2%) больных:

- полиморфизм G1846A (замена гуанина на аденин в позиции 1846) у 18 (23,1%) больных;
- полиморфизм C100T (замена цитозина на тимин в позиции 100) у 4 (5,1%) больных.

На основании наличия или отсутствия полиморфизмов обследованные больные ретроспективно были разделены на 2 группы:

- группа 1 (n=56) — пациенты без полиморфизма гена CYP2D6;
- группа 2 (n=22) — пациенты с полиморфизмами гена CYP2D6.

Между группами больных не было выявлено различий по гендерному составу, антропометрическим данным, физическому статусу больных, риске периоперационных кардиальных осложнений и продолжительности анестезии (табл. 1).

Интенсивность послеоперационной боли у всех пациентов была умеренной, в единичных случаях несколько превышая принятые критерии адекватности аналгезии (30 мм в покое и 40 мм при активизации пациента) [18, 19]. Однако, при межгрупповом сравнении интенсивности боли в покое у пациентов с выявленными полиморфизмами гена CYP2D6 она была выше на протяжении первых послеоперационных суток (рис. 1). Значимые отличия отмечались в 18:00, 21:00 и 09:00.

Схожая клиническая картина наблюдалась и при сравнении выраженности болевого синдрома при активизации пациентов (рис. 2). Однако различия достигали статистической значимости только на этапах 18:00 и 9:00 первых послеоперационных суток.

Таблица 1. Характеристики пациентов в исследуемых группах
Table 1. Characteristics of patients in the study groups

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
Мужчин/женщин, n	37/19	15/7	0,65
Возраст, лет	52 [49–61]	51 [48–61]	0,84
Рост, см	165 (160; 170)	172 [163; 178]	0,82
Масса тела, кг	75 [68–82]	76 [70–84]	0,91
Индекс массы тела, кг/м2	25,6 [23,9–26,63]	25,9 [23,7–27,04]	0,87
Функциональный класс по ASA	2 [2–3]	2 [2–3]	0,86
Пересмотренный индекс кардиального риска, баллы	2 [1–2]	2 [1–2]	0,76
Длительность анестезии, мин.	160 [150–190]	165 (140; 210)	0,42

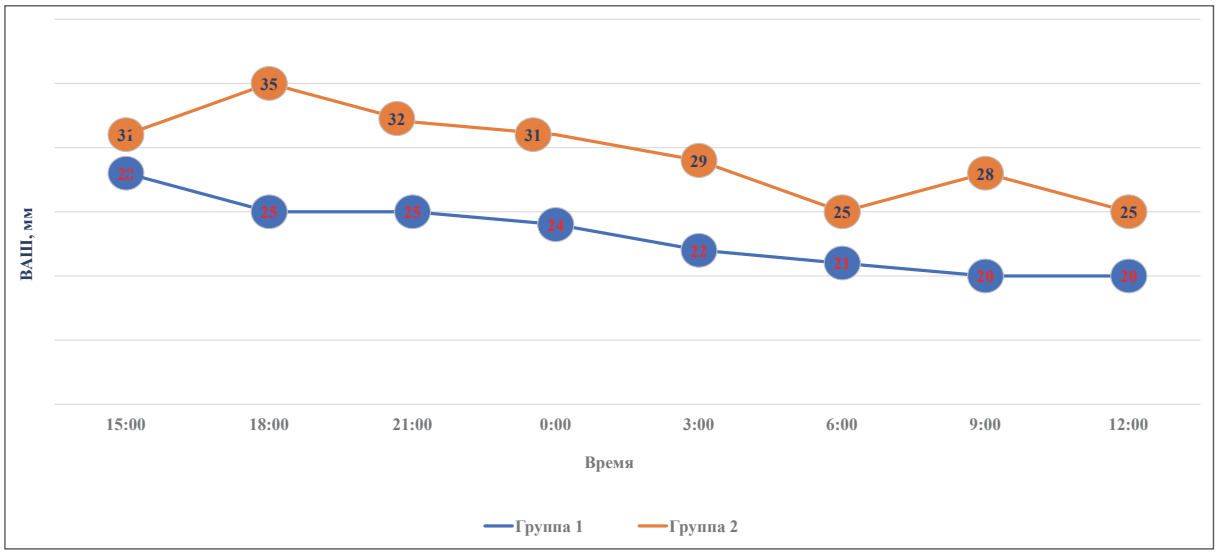


Рис. 1. Динамика выраженности послеоперационной боли в покое (ВАШ, мм)
Figure 1. Dynamics of severity of postoperative pain at rest (VAS, mm)

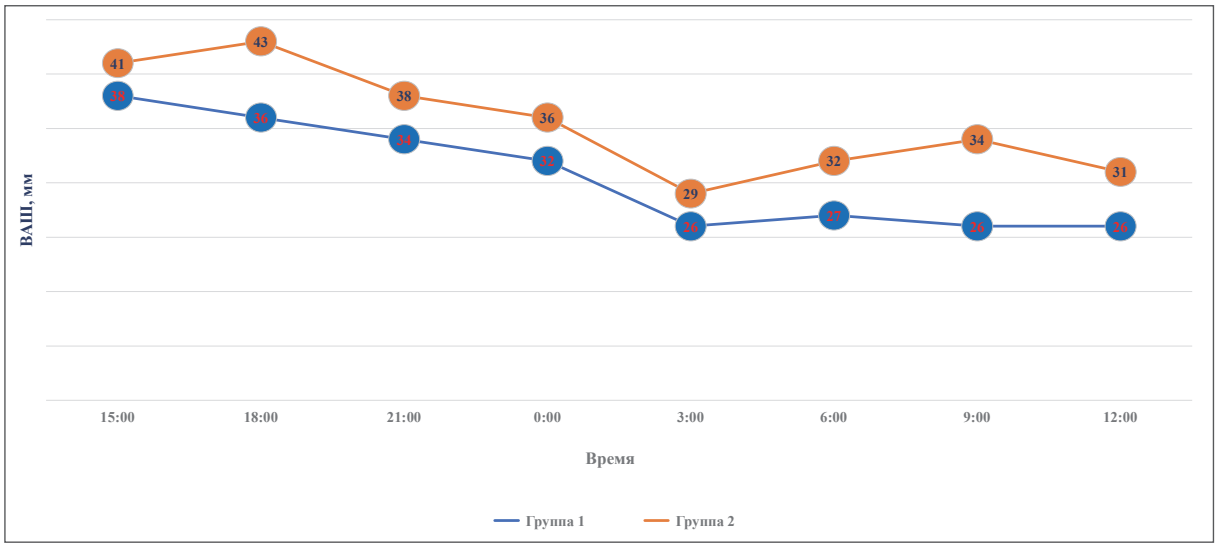


Рис. 2. Динамика выраженности послеоперационной боли при активизации пациентов (ВАШ, мм)
Figure 2. Dynamics of the severity of postoperative pain when patients are activated (VAS, mm)

Статистических межгрупповых различий по частоте побочных эффектов, связанных с применением трамадола, выявлено не было. При оценке уровня седации значение по шкале RASS варьировало от –2 до 0, фактов послеоперационной ажитации не наблюдалось. Послеоперационная тошнота (как наиболее частый побочный эффект применения данного наркотического анальгетика) в 1-й группе наблюдалась у 23 (41%) больных, во 2-й группе — у 6 (27%), рвота — у 8 (14%) и 2 (9%) соответственно, однако различия не достигли статистической значимости.

Основные характеристики ВСР в обследованных группах больных представлены в табл. 2. До операции показатели между группами статистически не отличались. После операции в группе 2 были зарегистрированы значимо более низкие значения моды и, соответственно, более высокие значения индекса напряжения. Данный факт, вероятно, объясняется повышенной активностью симпатической нервной системы на фоне более выраженного болевого синдрома у пациентов группы 2.

Таблица 2. Показатели вариабельности сердечного ритма в исследуемых группах
Table 2. Indicators of heart rate variability in the study groups

Показатели	Группа 1	Группа 2	p
18:00 (накануне операции)			
Мода, мс	735 [670–840]	740 [640–850]	0,35
Амплитуда Моды, %	46 [37–57]	47 [39–56]	0,84
Вариационный размах, мс	165 [135–190]	173 [142–215]	0,34
Индекс напряжения, усл. ед.	173 [148–227]	178 [151–238]	0,81
18:00 (в день операции)			
Мода, мс	730 [640–760]	630 [580–670]	0,05
Амплитуда Моды, %	46 [43–54]	48 [44–59]	0,13
Вариационный размах, мс	208 [163–255]	174 [124–190]	0,06
Индекс напряжения, усл. ед.	185 [134–276]	263 [215–480]	0,02

Частота встречаемости полиморфизмов гена CYP2D6 в нашем исследовании соответствует данным литературы [15]. У таких пациентов замедляется биотрансформация трамадола и существенно уменьшается концентрации активного метаболита О-десметилтрамадола в плазме. Данный препарат активно применяется как в России, так и за рубежом, однако влияние данных особенностей на качество послеоперационной анальгезии изучено слабо [16, 20]. Настоящее исследование показывает, что генетические особенности больного оказывают влияние на качество послеоперационного обезболивания на основе трамадола, что может учитываться для составления персонифицированных схем послеоперационной анальгезии с более высокой эффективностью.

Заключение / Conclusion

Качество послеоперационной анальгезии на основе трамадола зависит от генетических особенностей пациента. Частота встречаемости полиморфизмов G1846A и C100T гена CYP2D6 у сосудистых пациентов на базе ЯОКБ составила 28,2%. У таких больных отмечался более выраженный послеоперационный болевой синдром, большая активность симпатической нервной системы. Этот факт подчёркивает актуальность определения данных полиморфизмов для составления эффективной персонифицированной схемы послеоперационного обезболивания. Такой подход потенциально может способствовать и снижению частоты кардиальных осложнений у пациентов высокого риска, однако этот вопрос требует дополнительного изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Соколов Д. А. — ответственность за целостность всех частей статьи, написание текста, статистические расчеты; Ганерт А. Н. — проведение анестезий, послеоперационное ведение пациентов, редактирование, сбор и обработка материала; Тимошенко А. Л. — редактирование текста; Любошевский П. А. — концепция и дизайн исследования, редактирование.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соколов Дмитрий Александрович — к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: d_inc@mail.ru

https://orcid.org/0000-0002-8186-8236

РИНЦ SPIN-код: 9298–7683

Ганерт Андрей Николаевич — к. м. н., доцент, кафедра анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: anest08@mail.ru

https://orcid.org/0000-0001-5816-4620

РИНЦ SPIN-код: 8682–9270

Тимошенко Андрей Леонидович — д. м. н., профессор, кафедра анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; зав. отделением анестезиологии ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: tymoshenko@ysmu.ru

https://orcid.org/0000-0001-5950-1246

РИНЦ SPIN-код: 6437–5526

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Sokolov D. A. — responsibility for the integrity of all parts of the article, description of the text, statistical calculations; Ganert A. N. — conducting anesthesia, postoperative patient management, editing, collecting and processing material; Timoshenko A. L. — text editing; Lyuboshevskiy P. A. — conceptual and design research, editing.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry A. Sokolov — Ph. D., Associate Professor, Department of Anesthesiology and Reanimatology, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; anesthesiologist-resuscitator of the Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: d_inc@mail.ru

https://orcid.org/0000-0002-8186-8236

RSCI SPIN-code: 9298–7683

Andrey N. Ganert — Ph. D., Associate Professor, Department of Anesthesiology and Reanimatology, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; anesthesiologist-resuscitator of the Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: anest08@mail.ru

https://orcid.org/0000-0001-5816-4620

RSCI SPIN-code: 8682–9270

Andrey L. Tymoshenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Anesthesiology and Reanimatology, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Department of Anesthesiology of the Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: tymoshenko@ysmu.ru

https://orcid.org/0000-0001-5950-1246

РИНЦ SPIN-код: 6437–5526

Любошевский Павел Александрович — д. м. н., доцент, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель дистанционного консультационного центра ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», Ярославль, Российская Федерация
e-mail: pal_ysma@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-7460-9519
РИНЦ SPIN-код: 6991–9946

Pavel A. Lyuboshevskiy — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head. Department of Anesthesiology and Reanimatology, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the remote consultation center of the Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation
e-mail: pal_ysma@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-7460-9519
RSCI SPIN-code: 6991–9946

Список литературы / References

1. Ключевский В.В., Комаров А.С., Соколов Д.А., Любошевский П.А., Ганерт А.Н. Высокочувствительный тропонин в диагностике повреждения миокарда у больных гипертонической болезнью при травме бедра. *Политравма.* 2021;(1):67-73. https://doi.org/10.24411/1819-1495-2020-10008 [Klyuchevskiy VV, Komarov AS, Sokolov DA, Ganert AN. High-sensitive troponin in diagnostics of myocardial injury in hypertensive patients with femoral fractures. *Polytrauma.* 2021;(1):67-73 (In Russ.)].
2. Комаров А.С., Соколов Д.А., Любошевский П.А., Ганерт А.Н. Миокардиальное повреждение у пациентов с гипертонической болезнью при остеосинтезе бедра и спинальной анестезии. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2022;16(1):79–86. https://doi.org/10.17816/1993-6508-2022-16-1-79-86 [Komarov AS, Sokolov DA, Ganert AN, Lyuboshevskii PA. Myocardial injury in patients with hypertonic disease at osteosynthesis of the hip and spinal anesthesia. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2022;16(1):79-86. (In Russ.)].
3. Соколов Д.А., Козлов И.А. Информативность расчетных гематологических индексов в оценке кардиального риска при онкологических операциях. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2022;19(5):6-13. https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-5-6-13 [Sokolov DA, Kozlov IA. Information Value of Calculated Hematological Indices in the Assessment of Cardiac Risk in Oncological Surgery. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2022;19(5):6-13. (In Russ.)].
4. Соколов Д.А., Козлов И.А. Информативность различных предикторов периоперационных сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2023;20(2):6-16. https://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-2-6-16 [Sokolov DA, Kozlov IA. Informativeness of various predictors of perioperative cardiovascular complications in non-cardiac surgery. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2023;20(2):6-16. (In Russ.)].
5. Козлов И.А., Соколов Д.А. Оценка биомаркера напряжения миокарда NT-proBNP в реальной клинической практике. *Общая реаниматология.* 2023;19(1):4-12. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-1-2272 [Kozlov IA, Sokolov DA. Assessment of the Myocardial Stress Biomarker NT-proBNP in Real Clinical Practice. *General Reanimatology*. 2023;19(1):4-12.].
6. Козлов И.А., Соколов Д.А., Любошевский П.А. Эффективность сукцинатной кардиопротекции при операциях на сосудах у больных высокого кардиального риска. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2024;21(1):6-16. https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-1-6-16 [Kozlov IA, Sokolov DA, Lyuboshevsky PA. The effectiveness of succinate cardioprotection during vascular surgery in high cardiac risk patients. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2024;21(1):6-16. (In Russ.)].
7. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, De Hert S, de Laval I, Geisler T, Hinterbuchner L, Ibanez B, Lenarczyk R, Mansmann UR, McGreavy P, Mueller C, Muneretto C, Niessner A, Potpara TS, Ristić A, Sade LE, ESC Scientific Document Group (2022). 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *European heart journal*. 43(39):3826–3924. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270
8. Ломиворотов В.В., Ломиворотов В.Н. Периоперационное повреждение и инфаркт миокарда. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019;16(2):51-56. https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-51-56 [Lomivorotov VV, Lomivorotov VN. Peri-operative injury and myocardial infarction. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2019;16(2):51-56. (In Russ.)].
9. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJM, et al. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013; 118(4): 934–944. https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31828866b3

10. Nielsen CS, Staud R, Price DD. Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation, and consequences. *J Pain.* 2009; 10: 231–237. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.09.010
11. Потапов А.Л., Бояркина А.В. Полиморфизм генов мю1-опиоидного рецептора и катехол-о-метилтрансферазы влияет на предоперационное психологическое состояние пациентов и эффективность послеоперационной анальгезии наркотическими анальгетиками. *Анестезиология и реаниматология.* 2015;(3):48–51. [Potapov AL, Boyarkina AV. Polymorphism of the mu1-opioid receptor and catechol-o-methyltransferase genes affects the preoperative psychological state of patients and the effectiveness of postoperative analgesia with narcotic analgesics. *Anesthesiology and Reanimatology.* 2015;(3):48–51. (In Russ.)]
12. Женило В.М., Махарин О.А. Влияние полиморфизма гена OPRM1 118A/G на перцепцию боли и фармакодинамику наркотических анальгетиков. *Общая реаниматология.* 2014;(1):66–75. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-58-67 [Zhenilo VM, Makharin OA. The Influence of Gene Polymorphism OPRM1 118A/G on the Perception of Pain and Pharmacodynamics of Narcotic Analgesics. *General Reanimatology*. 2014;10(1):58-67. (In Russ.).
13. Сычев Д.А., Муслимова О.В., Гаврисюк Е.В. Фармакогенетические технологии персонализированной медицины: оптимизация применения лекарственных средств. *Terra Medica*. 2011;(1): 4–9. [Sychev DA, Muslimova OV, Gavrisyuk EV. Pharmacogenetic technologies of personalized medicine: optimization of the use of drugs. *Terra Medica*. 2011;(1):4–9. (In Russ.)].
14. Хохлов А.Л, Лилеева А.Г., Рыбачкова Ю.В. Значение определения полиморфизмов генов, отвечающих за активность ангиотензинпревращающего фермента у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью для оптимизации стандартов лечения больных артериальной гипертензией. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2012;(4):41–44. [Khokhlov A.L., Lileeva A.G., Rybachkova Yu.V. The importance of determining polymorphisms of genes responsible for the activity of angiotensin-converting enzyme in patients with arterial hypertension and chronic heart failure to optimize the standards of treatment for patients with arterial hypertension. *Problems of standardization in healthcare*. 2012;(4): 41–44. (In Russ.)].
15. Leppert W. CYP2D6 in the metabolism of opioids for mild to moderate pain. *Pharmacology.* 2011;(87):274–285. https://doi.org/10.1159/000326085
16. McGraw J., Waller D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8(3):371–82. https://doi.org/10.1517/17425255.2012.657626
17. Соколов Д.А., Любошеский П.А., Ганерт А.Н. Влияние полиморфизмов гена цитохрома Р450 на основной и побочные эффекты трамадола. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2017;11(4):240–246. https://doi.org/10.18821/1993-6508-2017-11-4-240-246. [Sokolov DA, Lyubosheskiy PA, Ganert AN. The influence of cytochrome P450 gene polymorphisms on the main and side effects of tramadol. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2017;11(4):240–246. (In Russ.)].
18. Muradian A.A., Sychev D.A., Blagovestnov D.A., et al. The effect of CYP2D6 and CYP2C9 gene polymorphisms on the efficacy and safety of the combination of tramadol and ketorolac used for postoperative pain management in patients after video laparoscopic cholecystectomy. *Drug Metab Pers Ther.* 2021;37(1): 27-34. https://doi.org/10.1515/dmpt-2021-0112
19. Овечкин А.М. Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2015;9(2):29–39. [Ovechkin AM. Postoperative pain: state of the problem and current trends in postoperative pain relief. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2015;9(2):29–39.]
20. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics and Opioid Analgesics: Clinical Implications. *Int J Genomics*. 2015; (2015):368979. https://doi.org/10.1155/2015/368979

УДК: 616.89-008.454
DOI: 10.37489/2949-1924-0043
EDN: HMBQMR

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
LITERATURE REVIEW

BY 4.0

Лабораторные маркеры депрессии: обзор литературы

Овчинников С. О., Касаткин Д. С.

ФГБО ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,Ярославль,Российская Федерация

Аннотация

Поиск лабораторных маркеров депрессии в настоящее время является потенциальным ключом к пониманию механизмов развития заболевания, персонифицированному подбору антидепрессантной терапии и, что наиболее важно, определению чётких, специфических, объективных диагностических критериев. Потребность в установлении биомаркеров депрессивного расстройства открывает широкое поле для исследований многих регуляторных систем организма. Выявленные на данный момент лабораторные маркеры участвуют в нейротрофических, нейроэндокринных, нейромедиаторных, метаболических и воспалительных процессах. В обзоре рассмотрены особенности использования различных биомаркеров для изучения депрессии с целью представления самых перспективных из них.

Ключевые слова: депрессивное расстройство; депрессия; лабораторные маркеры; биомаркеры

Для цитирования: Овчинников С. О., Касаткин Д. С. Лабораторные маркеры депрессии: обзор литературы. *Пациентоориентированная медицина и фармация.* 2024;2(1):61–66. https://doi.org/10.37489/2949-1924-0043. EDN: HMBQMR.

Поступила: 01.03.2024. **В доработанном виде:** 15.03.2024. **Принята к печати:** 20.03.2024. **Опубликована:** 30.03.2024.

Laboratory markers of depression: literature review

Semyon O. Ovchinnikov, Dmitry S. Kasatkin

Yaroslavl State Medical University,Yaroslavl,Russian Federation

Аннотация

The search for laboratory markers of depression is currently a potential key to understanding the mechanisms of disease development, selecting personalized antidepressant therapy, and defining clear, specific, and objective diagnostic criteria. Identifying biomarkers of depressive disorder offers a broad field for researching many regulatory systems of the body. The laboratory markers identified so far are involved in neurotrophic, neuroendocrine, neurotransmitter, metabolic, and inflammatory processes. This review discusses the use of various biomarkers for studying depression, focusing on the most promising ones.

Keywords: depressive disorder; depression; laboratory markers; biomarkers

For citation: Ovchinnikov SO, Kasatkin DS. Laboratory markers of depression: literature review. *Patient-oriented medicine and pharmacy.* 2024;2(1):61–66. https://doi.org/10.37489/2949-1924-0043. EDN: HMBQMR.

Received: 01.03.2024. **Revision received:** 15.03.2024. **Accepted:** 20.03.2024. **Published:** 30.03.2024.

Несмотря на имеющийся в настоящее время существенный прогресс в понимании многих заболеваний, патогенез состояний, связанных с нарушениями эмоционального состояния, по-прежнему, остаётся недостаточно изученным. Неполнота сведений о течении заболеваний, в том числе о наличии лабораторных отклонений, приводит к сложностям в формулировании диагностических критериев и объективизации наличия собственно заболевания. Выявление клинических, инструментальных и параклинических маркеров, которые позволят стратифицировать пациентов в отдельные когорты, вероятно, приведёт к более персонифицированному подходу к выбору терапии, раннему выявлению неэффективности и субоптимального ответа на лечение, а также улучшить качество оказываемой помощи. Предполагается, что биологические маркеры являются приоритетными кандидатами для типизации психических расстройств [1].

Депрессивное расстройство — заболевание, связанное с патологически сниженным настроением, эмоциями печали, не исчезающее в отсутствии

внешних причин этих эмоций, к тому же не соразмерных их причине. Классические тяжёлые состояния депрессии часто не имеют внешней провоцирующей причины. Постановка диагноза большого депрессивного расстройства требует чёткого наличия эпизодов изменённого настроения, характеризующихся грустью или раздражительностью, сопровождающихся по крайней мере некоторыми психофизиологическими изменениями, такими как: нарушения сна, аппетита или сексуального влечения, наличия запоров, потерей способности испытывать удовольствие от работы или общения с людьми, плач. Также пациенты часто испытывают суицидальные мысли, страдают от замедления речи и действий. Эти изменения должны длиться не менее 2 недель и значительно влиять на работу и взаимоотношения с людьми [2].

Распространённость только рекуррентного депрессивного расстройства, согласно данным Минздрава РФ, среди мужчин составляет около 6%, среди женщин — до 15%, данное заболевание часто рецидивирует (у 85% пациентов отмечаются повторные эпизоды) и имеет склонность к затяжному течению, утяжелению течения и исходов соматических и психических коморбидных расстройств. В настоящее время депрессия занимает второе место в мире среди всех медицинских причин инвалидности и смертности, а среди лиц возраста до 45 лет она уже давно лидирует по данному показателю [3].

Многочисленные проблемы, связанные с ущербом, в том числе и экономическим, наносимым этим заболеванием, определяют высокий интерес специалистов к совершенствованию уже существующих и разработке принципиально новых в данной области методов диагностики депрессивного расстройства. Стоит отметить, что оценка данного заболевания и постановка соответствующего диагноза осуществляется врачом-психиатром на основании жалоб и анамнеза пациента. Широкое применении в клинической практике обрели разнообразные тест-методики необходимые для облегчения и оптимизации врачебного процесса. Наиболее важным аспектом, представляющим интерес на данный момент, является отсутствие каких-либо утверждённых методов лабораторной и инструментальной диагностики депрессивного расстройства, нашедших бы своё место в клинике, что в свою очередь открывает огромное поле для исследований.

В ряде исследований было показано, что депрессивное расстройство проявляется в нарушении баланса посредников многих физико-биологических систем, например, желудочно-кишечных факторов [4], гормонов [5–8], цитокинов [9], антиоксидантов, разнообразных нейротрофических факторов структур головного мозга [10, 11]. Было установлено несколько научных объяснений происхождения депрессии, обоснованных патологией приведённых выше биомаркеров. Но на данный момент невозможно точно установить причинность развития депрессивного расстройства вследствие той или иной аномалии, так как необходимо отличить их изменение от вторичного эффекта.

Биомаркеры могут играть важную роль в диагностике пациентов с депрессивным расстройством и определять прогноз того, как пациенты будут реагировать на индивидуализированную антидепрессантную терапию, обеспечивающая тем самым большую объективность в принятии терапевтических решений. Поэтому существует потребность в определении механизмов молекулярного патогенеза и идентификации биомаркеров.

Многочисленные исследования в поисках генетических механизмов развития депрессии позволили учёным определить, что уровень микро-РНК-132 (miR-132), относящейся к нейротрофическим факторам, в сыворотке крови пациентов оказался наиболее повышенным по сравнению со здоровыми [11]. Уровень miR-132 в сыворотке крови у пациентов с депрессивным расстройством повышен по сравнению с контролем, а также положительно коррелирует с баллом шкалы депрессии. Кроме того, повышенная экспрессия miR-132 в периферической крови связана с дисфункцией зрительной памяти у пациентов с депрессией [13]. Что не менее важно, в животной модели хронической стресс-индуцированной депрессии miR-132 избыточна в гиппокампе [14]. Исходя из вышеперечисленного, можно предположить, что определение сывороточного уровня miR-132 может быть использована как потенциальный диагностический маркер. Дополнительно следует отметить, что уровни активности многих miR таких, как miR-146a/b-5p, miR-24-3p и miR-425-3p имеют чёткую связь с положительным ответом на терапию антидепрессантами на животных моделях [15].

В другом исследовании была использована липополисахарид-стимулированная экспрессия генов с использованием микрочипов для установления других генетических маркеров депрессивного расстройства. В результате был идентифицирован набор определённых генов (CAPRIN1, CLEC4A, KRT23, MLC1, PLSCR1, PROK2, ZBTB16), которые оказались наиболее экспрессированными у пациентов с депрессией, в отличие от здоровых. Важно, что данные гены не имеют никакой связи с синтезом моноаминов, например, с серотонином и дофамином, традиционно рассматриваемыми в качестве важных медиаторов в реализации депрессии, но зато относятся к иммунной системе, а именно, её влиянию на пролиферацию и дифференциацию

клеток. Так, низкий уровень CLEC4A в префронтальной коре обнаруживается у пациентов с биполярным расстройством личности, а также шизофренией. Ген PROK2 относят к так называемым «часовым генам», потому что он кодирует рецептор, участвующий в регуляции циркадных ритмов. Соответственно, мутация PROK2 вызывает нарушение сна и бодрствования, что в свою очень может способствовать возникновению аффективных расстройств [16].

Следующей потенциальной группой биомаркеров для диагностики депрессии являются продукты синтеза генов KCNE1, PDIA4, STAU1, TMED4, MGST1, RCN1 и SHC1, связанных со стрессом эндоплазматического ретикулума (*англ.* endoplasmic reticulum stress; ERS) [17]. Представленные выше гены необходимы для нормального функционирования органеллы, так KCNE1 отвечает за формирование K^+-каналов и формирование мембранного потенциала, KCNE1 модулирует нейрофизиологические механизмы восстановления после стресса — оказывает терапевтический эффект при депрессии. В исследовании [17] уровень активности данного биомаркера значимо коррелировал с количеством CD4+ Т-клеток памяти и макрофагов фенотипа M0. Также имеется связь между генетическими факторами и активацией иммунной системы, которая зачастую приводит к оксидативному стрессу, митохондриальной дисфункции, нейродегенерации, апоптозу нервных клеток [18].

Одним из наиболее полноценно изученных белковых биомаркеров является нейротрофический фактор головного мозга (*англ.* Brain-Derived Neurotrophic Factor; BDNF). BDNF — это димерный белок, обнаруживаемый по всему мозгу, особенно большие его количества наблюдаются в гиппокампе и коре головного мозга. BDNF играет важную роль в выживании и росте нейронов, служит модулятором нейромедиаторов и участвует в пластичности нейронов, необходимой для обучения и запоминания информации. У пациентов с депрессивным расстройством при посмертном исследовании определяется снижение гиппокампальной и кортикальной фракций данного белка [19]. Уровень данного биомаркера значимо повышается на фоне терапии антидепрессантами [20]. Хотя роль BDNF в патофизиологии депрессии ещё до конца не ясна, использование его в качестве биомаркера депрессии и показателя эффективности терапии очень перспективно.

Тщательное изучение нервной ткани головного мозга позволило учёным установить ряд белков, наиболее отражающих течение депрессивного расстройства. В спинномозговой жидкости пациентов с депрессией и, в том числе, другими психиатрическими заболеваниями было обнаружено снижение количества белка VGF. VGF необходим для адаптации к стрессовым состояниям, а также участвует в механизмах пластичности нейронов [21]. Помимо этого, у данного белка была открыта антидепрессивная активность [22].

Транстиретин (TTR) — основной переносчик тироксина. Связь между гипоталамо- гипофизарно-тиреоидной системой и развитием депрессивного расстройства до сих пор остаётся довольно дискутабельной темой, поскольку супрессия тиреотропного гормона в ответ на тиреолиберин наблюдается приблизительно у 25–30% пациентов, а повышенный уровень анти-тиреоидных антител коррелирует с психологическим благополучием [23]. И всё же концентрация ликворного TTR у пациентов с депрессией снижена [24].

Цитоскелет нервных клеток состоит из специфических нейрофиламентов, отличающихся друг от друга молекулярной массой. Нейрофиламенты уже успели зарекомендовать себя как хороший биомаркер неврологических заболеваний. При различных патологиях метаболизма внутри нейрона, они имеют свойство накапливаться в клетке — тем самым приводя к нарушению синаптического транспорта. У людей с депрессивным расстройством было отмечено повышение концентрации цепей нейрофиламентов средней (NFM) и высокой молекулярной (NFH) массы [25]. Несмотря на то, что данное исследование несёт в себе научный интерес с точки зрения определения механизмов развития болезни, но, в целом, на данный момент данные показатели являются малоспецифичными для депрессии.

Причиной развития депрессивного расстройства может являться иммунологическое воспаление. Об этом свидетельствует повышение концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и ликворе пациентов [9]. Особо пристальное внимание уделяется интерлейкинам 6 и 8. Интерлейкин 6 (IL-6) продуцируется астроцитами и глиальными клетками, возможно, что он участвует в процессах нейрогенеза в центральной нервной системе [26]. У какой-то части наблюдаемых пациентов IL-6 не изменялся и не коррелировал со шкалой MADRS, а у пожилой группы вообще был снижен — это даёт повод задуматься о зависимости данных показателей от возраста. Интерпретация значений интерлейкинов даёт широкий простор для размышлений о механизмах развития депрессии и потенциально может быть полезна в диагностике.

Гипокретин/Орексин и меланин-концентрирующий гормон (*англ.* melanin-concentrating hormone; MCH) — нейропептиды регулирующие циркадные ритмы, поведение и социализацию человека. Исследователи полагают, что MCH оказывает продепрессантное действие, а гипокретин, наоборот,

имеет антидепрессантную активность [27]. Данное предположение пока не нашло достаточной аргументационной базы, но диагностическая ценность исследования в будущем может иметь ключевую ценность в решении вопросов адаптации к стрессовым факторам. Другие нейропептиды такие, как субстанция P (SP) и субстанция Y (NPY), также обеспечивают стресс-адаптацию. Повышение концентрации SP и NPY зачастую регистрируют во время проведения АД-терапии [28], а снижение — при резистентных к лечению хронических депрессиях [29]. Стоит отметить, что проведение исследований субстанций, тем более для использования в качестве биомаркера, требует более точных и чувствительных методов определения их концентрации. Подавление секреции кортизола надпочечниками с помощью дексаметазона (*англ.* dexamethasone suppression test; DST) — одна из первых описанных попыток выявления биомаркеров депрессивного расстройства. Тест хорошо выявляет предрасположенность к суицидальному поведению, к которому склонны пациенты с депрессивным расстройством в затяжной форме [30]. Современные исследования направлены на определение нарушений гипоталамо-гипофизарно-адреналовой регуляции у пациентов [31].

Биомаркеры, помимо целей диагностики и объективизации наличия психического состояния, представляют собой потенциальный объект исследования как вероятный предиктор ответа на различные терапевтические вмешательства. Полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что маркеры, отражающие активность воспалительных, нейротрансмиттерных, нейротрофических, нейроэндокринных и метаболических систем, могут прогнозировать состояние психического и физического здоровья у лиц, находящихся в состоянии депрессии [32].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Овчинников С. О. — сбор и обработка материала; Касаткин Д. С. — концепция, редактирование текста.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Ovchinnikov SO — collection and processing of material; Kasatkin DS — concept, text editing.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Овчинников Семен Олегович — студент лечебного факультета, специальность «медицинская биохимия» ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: Semik312@inbox.ru

https://orcid.org/0009-0009-8059-9511

Касаткин Дмитрий Сергеевич — д. м. н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dskasatkin@gmail.com

https://orcid.org/0000-0002-4769-4113

РИНЦ SPIN-код: 4637–5411

ABOUT THE AUTHORS

Semyon O. Ovchinnikov — student of the Faculty of Medicine, specialty "medical biochemistry", Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; anesthesiologist-resuscitator of the Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: Semik312@inbox.ru

https://orcid.org/0009-0009-8059-9511

Dmitry S. Kasatkin — MD, PhD, Professor, Chair of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: dskasatkin@gmail.com

https://orcid.org/0000-0002-4769-4113

RSCI SPIN-code: 4637–5411

Список литературы / References

1. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry*. 2012 Dec;17(12):1174-9. doi: 10.1038/mp.2012.105.
2. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med*. 2008 Jan 3;358(1):55-68. doi: 10.1056/NEJMra073096.
3. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2163-96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2. Erratum in: Lancet. 2013 Feb 23;381(9867):628.
4. Lehto SM, Huotari A, Niskanen L, Tolmunen T, Koivumaa-Honkanen H, Honkalampi K, Ruotsalainen H, Herzig KH, Viinamäki H, Hintikka J. Serum adiponectin and resistin levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2010 Mar;121(3):209-15. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01463.x.
5. Tichomirowa MA, Keck ME, Schneider HJ, Paez-Pereda M, Renner U, Holsboer F, Stalla GK. Endocrine disturbances in depression. *J Endocrinol Invest*. 2005 Jan;28(1):89-99. doi: 10.1007/BF03345535.
6. Lehto SM, Huotari A, Niskanen L, Tolmunen T, Koivumaa-Honkanen H, Honkalampi K, Ruotsalainen H, Herzig KH, Viinamäki H, Hintikka J. Serum adiponectin and resistin levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2010 Mar;121(3):209-15. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01463.x.
7. Małujło-Balcerska E, Pietras T. Adipocytokines levels as potential biomarkers for discriminating patients with a diagnosis of depressive disorder from healthy controls. *J Psychiatr Res*. 2024 Mar;171:163-170. doi: 10.1016/j.jpsychires.2024.01.026.
8. Kirkegaard C, Faber J. The role of thyroid hormones in depression. *Eur J Endocrinol*. 1998 Jan;138(1):1-9. doi: 10.1530/eje.0.1380001.
9. Simon NM, McNamara K, Chow CW, Maser RS, Papakostas GI, Pollack MH, Nierenberg AA, Fava M, Wong KK. A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008 Mar;18(3):230-3. doi: 10.1016/j.euroneuro.2007.06.004.
10. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*. 2008 Sep 15;64(6):527-32. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.05.005.
11. Fontanari AM, Andreazza T, Costa ÂB, et al. Serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor in patients with gender identity disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2013 Oct;47(10):1546-1548. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.04.012.
12. Li YJ, Xu M, Gao ZH, Wang YQ, Yue Z, Zhang YX, Li XX, Zhang C, Xie SY, Wang PY. Alterations of serum levels of BDNF-related miRNAs in patients with depression. *PLoS One*. 2013 May 21;8(5):e63648. doi: 10.1371/journal.pone.0063648.
13. Liu Y, Yang X, Zhao L, Zhang J, Li T, Ma X. Increased miR-132 level is associated with visual memory dysfunction in patients with depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 Nov 9;12:2905-2911. doi: 10.2147/NDT.S116287.
14. Su M, Hong J, Zhao Y, Liu S, Xue X. MeCP2 controls hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression via homeostatic interactions with microRNA-132 in rats with depression. *Mol Med Rep*. 2015 Oct;12(4):5399-406. doi: 10.3892/mmr.2015.4104.
15. Lopez JP, Fiori LM, Cruceanu C, Lin R, Labonte B, Cates HM, Heller EA, Vialou V, Ku SM, Gerald C, Han MH, Foster J, Frey BN, Soares CN, Müller DJ, Farzan F, Leri F, MacQueen GM, Feilotter H, Tyryshkin K, Evans KR, Giacobbe P, Blier P, Lam RW, Milev R, Parikh SV, Rotzinger S, Strother SC, Lewis CM, Aitchison KJ, Wittenberg GM, Mechawar N, Nestler EJ, Uher R, Kennedy SH, Turecki G. MicroRNAs 146a/b-5 and 425-3p and 24-3p are markers of antidepressant response and regulate MAPK/Wnt-system genes. *Nat Commun*. 2017 May 22;8:15497. doi: 10.1038/ncomms15497.
16. Spijker S, Van Zanten JS, De Jong S, Penninx BW, van Dyck R, Zitman FG, Smit JH, Ylstra B, Smit AB, Hoogendijk WJ. Stimulated gene expression profiles as a blood marker of major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2010 Jul 15;68(2):179-86. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.03.017.
17. Huang S, Li Y, Shen J, Liang W, Li C. Identification of a diagnostic model and molecular subtypes of major depressive disorder based on endoplasmic reticulum stress-related genes. *Front Psychiatry*. 2023 Aug 15;14:1168516. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1168516.
18. Woo HI, Lim SW, Myung W, Kim DK, Lee SY. Differentially expressed genes related to major depressive disorder and antidepressant response: genome-wide gene expression analysis. *Exp Mol Med*. 2018 Aug 3;50(8):1-11. doi: 10.1038/s12276-018-0123-0.
19. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*. 2008 Sep 15;64(6):527-32. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.05.005.
20. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2006 Jun 15;59(12):1116-27. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.02.013.
21. Thakker-Varia S, Alder J. Neuropeptides in depression: role of VGF. *Behav Brain Res*. 2009 Feb 11;197(2):262-78. doi: 10.1016/j.bbr.2008.10.006.

22. Thakker-Varia S, Krol JJ, Nettleton J, Bilimoria PM, Bangasser DA, Shors TJ, Black IB, Alder J. The neuropeptide VGF produces antidepressant-like behavioral effects and enhances proliferation in the hippocampus. *J Neurosci*. 2007 Nov 7;27(45):12156-67. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1898-07.2007.
23. Hage MP, Azar ST. The Link between Thyroid Function and Depression. *J Thyroid Res*. 2012;2012:590648. doi: 10.1155/2012/590648.
24. Sullivan GM, Mann JJ, Oquendo MA, Lo ES, Cooper TB, Gorman JM. Low cerebrospinal fluid transthyretin levels in depression: correlations with suicidal ideation and low serotonin function. *Biol Psychiatry*. 2006 Sep 1;60(5):500-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.11.022.
25. Martins-de-Souza D, Guest PC, Vanattou-Saifoudine N, Rahmoune H, Bahn S. Phosphoproteomic differences in major depressive disorder postmortem brains indicate effects on synaptic function. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012 Dec;262(8):657-66. doi: 10.1007/s00406-012-0301-3.
26. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1254-66. doi: 10.7150/ijbs.4679.
27. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008 Oct 16;455(7215):894-902. doi: 10.1038/nature07455.
28. Deuschle M, Sander P, Herpfer I, Fiebich BL, Heuser I, Lieb K. Substance P in serum and cerebrospinal fluid of depressed patients: no effect of antidepressant treatment. *Psychiatry Res*. 2005 Jul 15;136(1):1-6. doi: 10.1016/j.psychres.2004.12.007.
29. Carpenter LL, Bayat L, Moreno F, Kling MA, Price LH, Tyrka AR, Kinkead B, Owens MJ, Nemeroff CB. Decreased cerebrospinal fluid concentrations of substance P in treatment-resistant depression and lack of alteration after acute adjunct vagus nerve stimulation therapy. *Psychiatry Res*. 2008 Jan 15;157(1-3):123-9. doi: 10.1016/j.psychres.2007.04.016.
30. Alacreu-Crespo A, Olié E, Guillaume S, Girod C, Cazals A, Chaudieu I, Courtet P. Dexamethasone Suppression Test May Predict More Severe/Violent Suicidal Behavior. *Front Psychiatry*. 2020 Mar 4;11:97. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00097.
31. Fountoulakis KN, Gonda X, Rihmer Z, Fokas C, Iacovides A. Revisiting the Dexamethasone Suppression Test in unipolar major depression: an exploratory study. *Ann Gen Psychiatry*. 2008 Nov 13;7:22. doi: 10.1186/1744-859X-7-22.
32. Jani BD, McLean G, Nicholl BI, Barry SJ, Sattar N, Mair FS, Cavanagh J. Risk assessment and predicting outcomes in patients with depressive symptoms: a review of potential role of peripheral blood based biomarkers. *Front Hum Neurosci*. 2015 Feb 2;9:18. doi: 10.3389/fnhum.2015.00018.

Памяти Кукеса Владимира Григорьевича (8 сентября 1934 г. — 5 февраля 2024 г.)

Один из основоположников клинической фармакологии в России — Владимир Григорьевич Кукес — скончался 5 февраля 2024 года на 90-м году жизни.

Кукес Владимир Григорьевич родился 8 сентября 1934 г. в еврейской семье в г. Ленинграде в семье служащих. Отец — инженер Григорий Семёнович Кукес (1910–1998 гг.), мать — Галина Наумовна Кукес (урождённая Френклах, 1914–2001 гг.). В годы Великой Отечественной войны был с родителями эвакуирован в Свердловск. У него были сестра Мина (1938–2010 гг.) и брат Семён, ставший впоследствии предпринимателем. Отец был в 1942 году командирован инженером-капитаном на военный завод, награждён орденом Трудового Красного Знамени (1944 г.).

В 1957 г. Кукес В. Г. окончил лечебный факультет 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова (1-м ММИ).

Свою профессиональную деятельность начал в качестве врача Магаданской областной больницы (1957–1960 гг.), куда был направлен по распределению после окончания института.

Вся дальнейшая трудовая и научная деятельность была связана с 1-м ММИ (сейчас это Сеченовский университет).

С 1961 по 1964 гг. прошёл аспирантуру на кафедре пропедевтической терапии у зав. кафедрой Василенко В. Х.

После защиты кандидатской диссертации работал ассистентом кафедры пропедевтической терапии 1964–1971 гг. 1-го ММИ под руководством Сивкова И. И.

В 1970 году Кукес В. Г. защитил докторскую диссертацию, профессор.

В 1971 г. по его инициативе в 1-го ММИ им. И. М. Сеченова был организован отдел клинической фармакологии, который явился первым подразделением клинической фармакологии в СССР.

В 1974 году ему было присвоено учёное звание профессора.

В 1979 году он возглавил отдел клинической фармакологии 1-го ММИ им. И. М. Сеченова, и создал экспериментальный курс клинической фармакологии, который в дальнейшем был реорганизован в 1985 г. в кафедру клинической фармакологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова.

В 1993 году Кукес В. Г. был избран член-корр. РАМН; в 1995 г. — заслуженный деятель науки,

а в 1999 г. — был избран академиком РАМН; в 2013 г. стал академиком Российской академии наук в рамках присоединения к ней РАМН и РАСХН.

Под руководством В. Г. Кукеса были созданы учебные программы и методические разработки по преподаванию этой дисциплины в медицинских ВУЗах страны, написаны учебник «Внутренние болезни» (1981, 1986 гг.) на русском и испанском языках, учебник для лечебных факультетов «Клиническая фармакология, который выдержал 5 переизданий (1991, 1999, 2003, 2006, 2008, 2014 гг.), учебник для фармацевтических факультетов «Клиническая фармакология и фармакотерапия» (2003, 2008, 2013 гг.), Практикум по клинической фармакологии (2011, 2013 гг.), подготовлено «Положение о специалисте — клиническом фармакологе» (2020 г.).

Под руководством Кукеса В. Г. выполнено 25 докторских и более 113 кандидатских диссертаций. Некоторые из его учеников возглавляют ведущие кафедры страны и ближнего зарубежья, работают клиническими фармакологами во многих странах СНГ. Кукес В. Г. подготовил блестящую плеяду учеников, в число которых входят

доктора медицинских наук, профессора — Стародубцев А. К., Цой А. Н., Ших Е. В., Раменская Г. В., Журавлева М. В., Сулейманов С. Ш., Сычев Д. А., Сереброва С. Ю., Лазарева Н. Б., Игонин А. А. и многие другие. Среди специалистов, подготовленных В. Г. Кукесом и его учениками, есть граждане стран ближнего (страны СНГ) и дальнего зарубежья (Китай, Тайвань, Иран, Марокко).

Основные научно-исследовательские работы Кукеса В. Г. носят фундаментально-прикладной характер и посвящены наиболее приоритетным проблемам клинической фармакологии. Впервые в стране им было предложено изучение комплексных вопросов клинической фармакологии, включающее исследование фармакокинетики, фармакодинамики, взаимодействия и побочного действия лекарственных средств, разработаны и внедрены методы определения концентрации отечественных и зарубежных лекарственных средств в различных биологических средах организма, доказана необходимость проведения острого лекарственного теста для подбора эффективной и безопасной дозы препарата, прогнозирования его клинического эффекта и риска возможного побочного действия. Под его руководством и при непосредственном участии впервые в стране стали изучаться метаболизм и биоритмология лекарственных средств, методы гено- и фенотипирования ферментов биотрансформации и транспортёров лекарственных средств, их клиническое значение для оптимизации фармакотерапии, лежащих в основе клинической фармакогенетики, молекулярные механизмы взаимодействия лекарственных препаратов, клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов, β-адреноблокаторов, антидепрессантов, витаминов в комплексных лекарственных препаратах и биологических жидкостях.

Кукес В. Г. активно развивал методологию персонализированной медицины с позиции клинической фармакологии: использование фармакогенетического тестирования, оценки активности изоферментов цитохрома Р450 и транспортёров лекарственных средств для персонализации фармакотерапии пациентов с социально-значимыми заболеваниями. Под руководством Кукеса В. Г. активно вёлся поиск и оценка лекарственных средств, модулирующих активность системы элиминации ксенобиотиков и других функциональных систем.

Кукес В. Г. внёс большой вклад в развитие отечественной фарминдустрии, принимая участие в создании оригинальных отечественных лекарственных средств: форидона, ортофена, метиоприла, квидитена, этмозина, этацизина, в изучении фармакокинетики и фармакодинамики арбидола, небинтана, проксадолола, этоксидола и ряда других лекарственных препаратов. Эти разработки позволили пациентам получить препараты мирового уровня по доступным ценам.

Кукес В. Г. являлся автором более 580 научных публикаций, 44 из которых опубликованы в иностранных журналах. Под его непосредственным руководством было выпущено 21 монография, 8 учебников, 52 методических и учебных пособий для студентов медицинских ВУЗов и практических врачей. Кукес В. Г. — автор 16 изобретений и патентов.

Долгие годы Владимир Григорьевич возглавлял проблемную комиссию по клинической фармакологии. Клинические фармакологи со всей страны обсуждали актуальные вопросы образования, новые учебники и учебные пособия по клинической фармакологии. Это были всегда очень продуктивные дружеские встречи, которые давали творческий заряд для многих коллективов. Кабинет академика Кукеса В. Г. был всегда открыт и полон людей, коллеги обсуждали свои научные результаты и планы, а Владимир Григорьевич щедро делился своими гениальными идеями. Не смотря на тяжёлую болезнь, в нём всегда хватало сил на любимую науку.

Нельзя не отметить не только высочайший профессионализм Владимира Григорьевича как учёного, врача, педагога, но и его человеческие качества. Кукес В. Г. помог очень многим людям в жизненных ситуациях, нет человека, который обратился бы к нему и кому он бы отказал в помощи в любой ситуации. Неравнодушие Владимир Григорьевича к делу и своим коллегам вызывает восхищение.

Светлая память Владимиру Григорьевичу Кукесу!

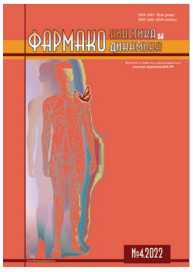
Издательство ОКИ • Сайт издательства: www. izdat-oki.ru
Тел.: +7 (916) 986-04-65 • e-mail: izdat-oki@mail.ru

Журнал непрерывного профессионального образования «Пациентоориентированная медицина и фармация» создан для развития и внедрения в клиническую практику технологий персонализированной медицины, включая «омиксные» биомаркеры, выбора методов лечения, а также клеточную и генную терапию; улучшения результатов лечения отдельных пациентов в реальной клинической практике с учётом целей, предпочтений, ценностей пациента, а также имеющихся экономических ресурсов, как на уровне пациента, так и на уровне системы здравоохранения.

Сайт журнала: www.patient-oriented.ru

Журнал «Качественная клиническая практика» публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: www.clinvest.ru



Журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.
Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru

Журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru

Журнал «Антибиотики и химиотерапия» освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru

Журнал «Реальная клиническая практика: данные и доказательства» ставит своей целью предоставить средство для распространения и форум для обсуждения информации о том, как лекарственные препараты действуют в рутинной медицинской практике. Рубрики журнала включают как оригинальные исследования, так и обзоры использования реальных данных для оценки исходов лечения, принятия обоснованных медицинских решений в отношении лекарственных препаратов, медицинских изделий и других вмешательств.
Сайт журнала: www.myrwd.ru

PATIENT-ORIENTED
MEDICINE & PHARMACY

ISSN 2949-1924 (Online)

www.Patient-Oriented.ru