

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ Чувашии



№1

2024



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Бусалаева Е.И., Андрианова Т.Н., Гинзбург А.М., Баглушкин С.А.**
Несбалансированное питание как причина развития дефицитарных анемий 4
- Кольцова И.В., Толмачева Н.В., Кольцова А.К., Абязова О.А., Иванова Ю.С.**
Анализ эпидемиологической ситуации и динамики заболеваемости
инфекциями, передаваемыми половым путем, на территории
Российской Федерации и Чувашской Республики за 2019-2023 годы 17
- Менг А.А., Кичерова К.П., Нусс Э.В.**
Депрессивные нарушения при рассеянном склерозе 26

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Орлов Ф.В., Куликова Н.Д., Голенков А.В.**
Трудности диагностики нервной анорексии 38
- Эристов А.Н., Абдуллина Д.Х., Федоров В.Н., Углев О.И., Польшова А.А.**
Опыт оперативного лечения выраженной вальгусной деформации III степени
I пальца левой стопы 51

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Киловатая О.А., Миронова И.А.**
Helicobacter pylori и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь 59
- Трухан Д.И., Сулимов А.Ф.**
Оральный мукозит: новое перспективное направление в лечении и профилактике .. 68
- Шамитова Е.Н., Тихонова Н.Э.**
Механизм развития прионных заболеваний 77

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

- Павлова С.И., Викторович Н.Н.**
50 лет истории: юбилей кафедры фармакологии, клинической фармакологии
и биохимии..... 86
- Доян Ю.И., Крымская О.С., Киселева А.С., Кичерова К.П.**
Современные представления о миастении (краткий исторический экскурс)..... 92



CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Busalaeva E.I., Andrianova T.N., Ginzburg A.M., Baglushkin S.A.**
Unbalanced nutrition as a cause for deficiency anemia development 4
- Koltsova I.V., Tolmacheva N.V., Koltsova A.K., Abyazova O.A., Ivanova Yu.S.**
And the dynamics of sexually transmitted infections incidence in the territory
of the russian federation and the chuvash republic in 2019-202317
- Meng A.A., Kicherova K.P., Nuss E.V.**
Depressive disorders in multiple sclerosis 26

CLINICAL CASE REPORTS

- Orlov F.V., Kulikova N.D., Golenkov A.V.**
Difficulties in diagnosing anorexia nervosa 38
- Eristov A.N., Abdullina D.Kh., Fedorov V.N., Uglev O.I., Polkova A.A.**
Experience of operative therapy for patients with severe III degree hallux valgus51

LITERATURE REVIEW

- Kilovataya O.A., Mironova I.A.**
Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease 59
- Trukhan D.I., Sulimov A.F.**
Oral mucositis: a new promising trend in treatment and prevention 68
- Shamitova E.N., Tikhonova N.E.**
The mechanism of prion diseases development 77

HISTORY OF MEDICINE

- Pavlova S.I., Viktorovich N.N.**
50 years of history: anniversary of pharmacology, clinical pharmacology
and biochemistry department 86
- Doyan Yu.I., Krymskaya O.S., Kiseleva A.S., Kicherova K.P.**
Modern ideas about myasthenia gravis (a brief historical insight) 92



DOI 10.25589/GIDUV.2024.80.62.009

УДК 616.155.194.8-056.5

© Коллектив авторов, 2024

Поступила 14.02.2024 г.

Е.И. БУСАЛАЕВА^{1,2}, Т.Н. АНДРИАНОВА³, А.М. ГИНЗБУРГ⁴, С.А. БАГЛУШКИН⁵

НЕСБАЛАНСИРОВАННОЕ ПИТАНИЕ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ДЕФИЦИТАРНЫХ АНЕМИЙ

¹Институт усовершенствования врачей,

²Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова,

³Городской клинический центр,

⁴Санаторий «Чувашиякурорт», Чебоксары,

⁵Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск

Бусалаева Елена Исааковна

доцент кафедры терапии и семейной медицины ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», кандидат медицинских наук, доцент

Андрянова Татьяна Николаевна

врач-терапевт БУ «Городской клинический центр» Минздрава Чувашии

Гинзбург Алла Михайловна

врач-терапевт АО «Санаторий "Чувашиякурорт"»

Баглушкин Сергей Александрович

доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес для переписки:

428018, Чувашская Республика, г. Чебоксары, ул. М. Сеспеля, д. 27

Тел.: +7 919 651 62 91

E-mail: busa-elena@yandex.ru

E.I. BUSALAEVA^{1,2}, T.N. ANDRIANOVA³, A.M. GINZBURG⁴, S.A. BAGLUSHKIN⁵

UNBALANCED NUTRITION AS A CAUSE FOR DEFICIENCY ANEMIA DEVELOPMENT

¹Postgraduate Doctors' Training Institute,

²I.N. Ulianov Chuvash State University,

³City Clinical Center,

⁴Sanatorium «Chuvashiyakurort», Cheboksary,

⁵Irkutsk State Medical University, Irkutsk

Busalaeva Elena Ysaakovna

Associate Professor of Therapy and Family Medicine Department at the SAI of SPE «Postgraduate Doctors' Training Institute» under the Public Health Ministry of the Chuvash Republic, Associate



Professor of Faculty and Hospital Therapy Department at FSBEI of HE «I.N. Ulianov Chuvash State University», PhD in Medical Sciences, Associate Professor

Andrianova Tatyana Nikolaevna

general practitioner at the BI «Municipal Clinical Center» under the Public Health Ministry of Chuvashia

Ginzburg Alla Mikhailovna

general practitioner of the JSC «Sanatorium "Chuvashiyakurort"»

Baglushkin Sergey Alexandrovich

Associate Professor of Hospital Therapy Department at the FSBEI of HE «Irkutsk State Medical University» under the Health Ministry of Russia, PhD in Medical Sciences

Address for correspondence:

428018, 27, M. Sespel Str., Cheboksary, the Chuvash Republic

Tel.: +7 919 651 62 91

E-mail: busa-elena@yandex.ru

Анемия представляет собой скрытую эпидемию, которая без соответствующего лечения приводит к серьезным последствиям. К развитию дефицитарных анемий, помимо других причин, могут приводить несбалансированное питание и/или следование жестким ограничительным диетам. Первичная профилактика дефицитарных анемий, прежде всего железodefицита, – это адекватное, сбалансированное питание человека в любом возрасте. Представлены 2 клинических случая, когда редуцированные диеты привели к развитию железodefицитной и B12-дефицитной анемии с явлениями фуникулярного миелоза. Описаны этапы диагностического поиска и подбора адекватной терапии.

Ключевые слова: железodefицитная анемия, дефицит железа, B12-дефицитная анемия, ферропрепараты, клинический случай.

Anemia is a hidden epidemic that, left untreated, results in severe consequences. Among other reasons, unbalanced nutrition and/or following strict restrictive diets can lead to the development of deficiency anemia. Primary prevention of deficiency anemia, primarily iron deficiency, is an adequate, balanced human diet at any age. 2 clinical cases are described when reducing diets resulted in the development of iron deficiency and B12 deficiency anemia with the manifestations of funicular myelosis. The stages of diagnostic search and selection of adequate therapy are described.

Key words: iron deficiency anemia, iron deficiency, B12 deficiency anemia, ferropreparations, clinical case.

Из всех гематологических синдромов самым распространенным является анемия (как самостоятельная нозологическая единица, так и вторичный симптомокомплекс, сопровождающий различные патологические состояния). Анемия – это клинико-гематологический синдром, характеризующийся уменьшением содержания гемоглобина в единице объема крови, чаще при одновременном уменьшении количества эритроцитов, что приводит к развитию кислородного голодания тканей [1]. Критерием у Всемирной организации здравоохранения для диагностики анемии у взрослого населения является уровень гемоглобина менее 130 г/л у мужчин, менее 120 г/л у женщин и 110 г/л у беременных [2]. Вне зависимости от этиологии уровень гемоглобина от 120 до 90 г/л соответствует легкой степени, от 89 до 70 г/л – средней степени тяжести и менее 70 г/л – анемии тяжелой степени [1, 2].



Анемия выявляется у многих больных при обращении к врачам любой специальности как в поликлинике, так и при оказании стационарной помощи. На первом этапе оценки лабораторных данных очень важно учитывать не только уровень эритроцитов и гемоглобина, но и другие показатели. Большое практическое значение имеет ряд эритроцитарных индексов, которые помогут грамотно выстроить дифференциально-диагностический поиск уже на этапе интерпретации первого анализа крови [3, 4].

MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, в норме составляет 27-31 пг. Этот показатель соответствует определяемому ранее цветовому показателю. Повышенный MCH свидетельствует о гиперхромной, сниженный – о гипохромной анемии.

MCV – средний объем эритроцита, в норме составляет 80-100 фл. По его значениям анемии подразделяют на макро-, микро- и нормоцитарные.

RDW – ширина распределения эритроцитов, показатель, который говорит о том, насколько сильно эритроциты отличаются между собой по размерам. Если в крови присутствуют и крупные, и мелкие эритроциты, ширина распределения будет выше нормы, и такое состояние называется анизоцитозом – это признак анемий.

Для практикующего врача большое значение имеет классификация анемии по объему эритроцита, в соответствии с которой выделяют: макроцитарную (в большинстве случаев В12-фолиеводефицитную), микроцитарную (чаще всего железодефицитную) и нормоцитарную. Таким образом, по показателю MCV возможно предположить наиболее вероятную причину анемии, выстроить соответствующий дифференциально-диагностический поиск и своевременно назначить правильную терапию [3, 4].

К наиболее часто встречающимся анемиям в практике терапевта, врача общей практики относят так называемые дефицитарные анемии: железодефицитную (ЖДА), витамин В12-дефицитную.

При обнаружении гипохромной и микроцитарной анемии наиболее вероятной причиной будет дефицит железа, хотя такая картина крови встречается и при более редких наследственном микросфероцитозе и талассемии [1].

Железо является незаменимым элементом в организме человека. При сбалансированном питании организм ежедневно получает около 10 мг железа. Продукты животного происхождения содержат железо двухвалентное, которое легко растворяется в щелочной среде тонкой кишки и хорошо всасывается. Железо из растительных продуктов трехвалентное, и только окислившись до двухвалентного под влиянием соляной кислоты, оно может всасываться в тонком кишечнике. Всасывание двухвалентного железа происходит через слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тонкого кишечника. В связи с отсутствием механизма выведения из организма избытка поступающего железа роль регулятора выполняет именно слизистая оболочка кишечника, которая в зависимости от потребности организма может увеличивать и уменьшать всасываемость поступающего с пищей железа от 1 до 50%. Таким образом, в среднем всасывается 1-1,5 мг железа в сутки. В сыворотке крови оно связывается с транспортным белком трансферрином (это так называемый транспортный пул железа) и с участием трансферринового рецептора, находящегося на мембране клеток, поступает внутрь клетки. Запасы (депо) железа в организме находятся в молекулах ферритина (растворимая форма) и гемосидерина (нерастворимая форма). Физиологические потери



железа (с калом, мочой, слущиванием эпителия кожи) составляют около 1 мг в сутки [1, 2, 5].

К дефициту железа в организме могут приводить разные состояния:

- уменьшение поступления с пищей (строгие ограничительные диеты, вегетарианство, веганство, несбалансированное питание);
- заболевания желудка и кишечника, сопровождающиеся нарушением всасывания железа (мальабсорбция, резекция желудка и/или тонкой кишки, энтериты, энтеропатии);
- нарушение транспорта железа: нарушение белковообразовательной функции печени и гипопротейнемия любого генеза, антитела к трансферрину и его рецепторам;
- повышенный расход железа: беременность и лактация, периоды активного роста и полового созревания, активные занятия спортом;
- повышенная кровопотеря: хронические кровотечения различных локализаций;
- перераспределительный дефицит железа: инфекционные и воспалительные процессы, опухоли [1, 2, 4-6].

Выделяют три стадии развития ЖДА:

I стадия – прелатентный дефицит железа. Характеризуется постепенным истощением запасов железа в ситуациях, когда потеря железа превышает его поступление в организм. Первым лабораторным признаком является снижение ферритина. Клинических проявлений нет, уровень гемоглобина нормальный.

II стадия – латентный дефицит железа. Помимо истощения запасов железа в депо (снижение ферритина) уменьшается пул транспортного железа: повышается общая железосвязывающая способность сыворотки крови, уменьшаются коэффициент насыщения трансферрина и содержание сывороточного железа при нормальном уровне гемоглобина. Могут появиться жалобы на повышенную утомляемость, слабость.

III стадия – ЖДА: к вышеперечисленным изменениям присоединяется снижение уровня гемоглобина, эритроцитов с низкими значениями MCH и MCV, анизоцитозом. Появляются клинические проявления различной степени выраженности [1, 2, 5, 6].

Для клинической картины ЖДА характерны анемический и сидеропенический синдромы.

Анемический синдром связан с недостаточной оксигенацией органов и тканей. Пациенты жалуются на головокружение, мелькание мушек перед глазами, сердцебиение, одышку при физической нагрузке, склонность к артериальной гипотензии, обморочные состояния, снижение трудоспособности, повышенную утомляемость. Объективно отмечается бледность кожных покровов и слизистых оболочек.

Сидеропенический синдром обусловлен тканевым дефицитом железа. Для него характерны сухость кожи, ломкость волос и ногтей, поперечная исчерченность ногтей, извращение вкуса, мышечная слабость, появление ангулярного стоматита – «заеды» в уголках рта, глоссит [1, 2, 4-6].

Даже незначительное снижение гемоглобина должно насторожить врача и явиться побудительным мотивом для поиска и устранения причины анемии.

В качестве примера приводим собственное наблюдение.

Клинический случай 1.

Пациентка И., 24 года. Росла и развивалась без отклонений, соответственно возрасту. Из перенесенных заболеваний отмечает ветряную оспу в возрасте 10 лет, «простудные» за-



болевания. Операций, травм, переливания крови не было. Аллергологический анамнез без особенностей. Фармакологический анамнез: принимает «Бисопролол» 2,5-5 мг в день на протяжении 5 лет. Гинекологический анамнез: менструации безболезненные, необильные по 5 дней, регулярные, через 28 дней. Беременностей не было. Вредные привычки: отрицает.

Считает себя больной с 18 лет, когда впервые стала отмечать приступы учащенного сердцебиения в покое до 100 ударов в минуту, сопровождающиеся головной болью диффузного характера, интенсивностью 3-4 балла по визуально-аналоговой шкале, не купирующиеся приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и анальгетиков, ощущением «биения сердца», чувством страха.

В 19 лет обратилась с данными жалобами к терапевту, были проведены исследования в рамках профилактического осмотра. Заключение электрокардиографии: ритм синусовый, тахикардия, частота сердечных сокращений 92 удара в минуту, нормальное положение электрической оси сердца. Данные общеклинического и биохимического анализов крови не сохранились, со слов пациентки, врач сообщил о незначительном снижении уровня гемоглобина. Дополнительное обследование не проводилось. Был выставлен диагноз «Вегетососудистая дистония по смешанному типу с синусовой тахикардией». Назначено лечение: таблетки калия аспарагинат + магния аспарагинат (158+140 мг) по 1 таблетке 3 раза в день в течение 10 дней каждого месяца на протяжении 6 месяцев. На фоне лечения пациентка отмечала незначительное улучшение состояния. Вновь обратилась к терапевту через 3 месяца, было рекомендовано продолжить назначенное лечение, принимать настойку валерьянки при эмоциональном волнении и учащенном сердцебиении. Однако состояние стало ухудшаться, присоединились жалобы на общую слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, возникновение одышки при быстрой ходьбе. Ввиду неэффективности проводимой терапии пациентка самостоятельно обратилась к кардиологу частного медицинского центра, который рекомендовал дообследование: общий и биохимический анализы крови, электро- и эхокардиография, общий анализ мочи, суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ). Назначенные обследования пациентка в полном объеме не прошла, на повторный прием не обратилась, продолжала принимать «Бисопролол» 2,5-5 мг в сутки, настойку пустырника, валерианы.

В 23 года обратилась к терапевту в рамках прохождения профилактического осмотра взрослого населения. При расспросе предъявляла жалобы на приступы учащенного сердцебиения при незначительной физической нагрузке (подъем на 1-й этаж), возникновение головной боли диффузного характера, одышку при быстрой ходьбе, пристрастие к холодной еде, зябкость кистей и стоп, выпадение волос, ломкость ногтей. При анкетировании и расспросе выявлено: пациентка не употребляет в пищу мясные продукты в течение последних 8 лет.

При объективном осмотре: бледные кожные покровы и видимые слизистые оболочки, сухие ломкие волосы, гипотония (артериальное давление (АД) на момент осмотра составило 112/70 мм рт. ст.), тахикардия (частота сердечных сокращений 92 удара в минуту).

Пациентке были назначены анализы в рамках профилактического осмотра взрослого населения. По данным общего анализа крови выявлены снижение уровня гемоглобина (105 г/л), увеличение вариации ширины распределения эритроцитов по объему (RDW 15,9%), также отмечены гипохромия (МСН-23 пг) и микроцитоз (МСV-76 фл) эритроцитов. На ЭКГ ритм синусовый, частота сердечных сокращений 86 ударов в минуту, нормальное положение



электрической оси сердца. В связи с вышеописанными жалобами пациентки, объективным статусом, данными лабораторно-инструментальных методов исследования был выставлен предварительный диагноз «Анемия легкой степени тяжести неуточненная, вероятно ЖДА». Назначено дообследование:

– биохимический анализ крови: снижение уровня сывороточного железа (4,3 мкмоль/л), повышение общей железосвязывающей способности (70,3 мкмоль/л) и ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки (66,0 мкмоль/л), ферритин 12 нг/мл, то есть имеется абсолютный дефицит железа, что подтверждает диагноз «ЖДА» [1, 2];

– эхокардиограмма. Заключение: Регургитация на митральном клапане 0-1-й степени, на трикуспидальном клапане и клапане легочной артерии – 1-й степени. Дополнительная хорда левого желудочка;

– суточное мониторирование ЭКГ: склонность к тахикардии днем. Снижение частоты сердечных сокращений ночью достаточное. В течение суток субмаксимальная частота сердечных сокращений достигнута (83% от максимально возможной для данного возраста). Ишемические изменения ЭКГ не обнаружены. Значимых изменений интервала QT в течение суток не выявлено.

Согласно данным остальных лабораторно-инструментальных методов исследований – биохимического анализа крови (трансаминазы, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин), определения уровня гормонов щитовидной железы, эзофагогастродуоденоскопии, ультразвукового исследования органов брюшной полости, органов малого таза и щитовидной железы – отклонений от нормы не выявлено. Колоноскопия не проведена в связи с отказом пациентки, ультрасонография кишечника – органической патологии не установлено.

Исходя из полученных данных выставлен диагноз «ЖДА легкой степени тяжести алиментарного генеза».

Рекомендована пища, богатая гемовым железом, которое имеет лучшую усвояемость (мясо кролика, индейки, говядина). В соответствии с действующими клиническими рекомендациями назначен препарат железа сульфат 100 мг + аскорбиновая кислота 60 мг по 1 таблетке 2 раза в день в течение 3 месяцев. На 10-й день приема железа было проведен клинический анализ крови: зарегистрирован ретикулоцитоз, что является свидетельством адекватного ответа на ферротерапию [2].

Динамика состояния через один месяц: пациентка перестала отмечать приступы учащенного сердцебиения в покое (пульс в покое 72-78 ударов в минуту). Повысилась толерантность к физической нагрузке – поднимается без одышки на 3-й этаж. В связи с улучшением состояния на фоне проводимого лечения было решено снизить дозировку и затем полностью отменить «Бисопролол».

Динамика состояния пациента через три месяца: прекратились приступы учащенного сердцебиения, физическую нагрузку переносит хорошо, улучшилось состояние волос и ногтей, прекратила принимать «Бисопролол». Нормализовались показатели обмена железа, однако уровень ферритина – на нижней границе нормы, то есть имеются прелатентный дефицит железа. В связи с этим рекомендовано продолжить профилактическое применение железа сульфат 100 мг + аскорбиновая кислота 60 мг по 1 таблетке 1 раз в день до полной нормализации уровня ферритина [7].



Важно помнить, что при наличии побочных эффектов приема препаратов железа возможны альтернативные методы их применения: в низких дозах короткими курсами (2 недели в месяц) или альтернирующими режимами (через день в течение месяца). Частота побочных эффектов при этом существенно ниже, а эффективность (за счет лучшей переносимости и приверженности) выше [2].

При обнаружении гиперхромной и макроцитарной анемии наиболее вероятной причиной такого состояния является дефицит витамина В12, фолиевой кислоты. Следует помнить, что анемия при эритромиелозе и в рамках миелодиспластического синдрома также гиперхромная и макроцитарная, поэтому данные состояния необходимо включать в дифференциально-диагностический поиск [1, 4, 8].

Витамин В12 – незаменимый водорастворимый витамин, необходимый для системы кроветворения, функционирования нервной системы, сохранения целостности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и регуляции многих жизненно важных процессов в организме человека. Ежедневная потребность организма в В12 составляет 3-5 мкг. Запас В12 достигает до 2-5 мг, поэтому даже при полном прекращении его поступления пройдет 3-5 лет, прежде чем признаки дефицита витамина В12 проявятся клинически [1, 8-10].

При сбалансированном питании В12 поступает с животной пищей. В желудке под воздействием соляной кислоты и протеолитических ферментов он связывается с «R-белком». В двенадцатиперстной кишке этот комплекс распадается, и витамин В12 связывается с внутренним фактором Кастла. После всасывания в соединении с транспортным белком – транскобаламинами – В12 доставляется в костный мозг и печень. Свою биологическую роль он реализует в виде двух коферментов: метилкобаламина и дезоксиаденинозилкобаламина. Первый участвует в процессе размножения, созревания гемопоэтических клеток, эпителия желудочно-кишечного тракта. Второй кофермент участвует в расщеплении и синтезе жирных кислот, что обеспечивает нормальный метаболизм миелина в нервной системе [1, 8-10].

Недостаточность и дефицит витамина В12 могут быть вызваны широким спектром заболеваний и патологических состояний, а также приемом целого ряда лекарственных препаратов.

К основным причинам развития недостаточности и дефицита В12 относятся:

- нарушение метаболизма и/или всасывания витамина в желудке и тонкой кишке;
- применение некоторых лекарственных средств (уже упоминавшихся ингибиторов протонной помпы и метформина, а также фиксированных комбинаций сахароснижающих препаратов, содержащих метформин, антацидов, блокаторов гистаминовых H₂-рецепторов, колхицина, аллопуринола, леводопы, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антиконвульсантов, противомикробных средств, гормональных контрацептивов и препаратов гормонозаместительной терапии, сульфасалазина, некоторых противоопухолевых, противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов, средств заместительной терапии при заболеваниях почек и др.), большинство из которых используется длительно или пожизненно;
- алиментарный фактор (вегетарианская и особенно строгая веганская диета, полное или частичное голодание, специальная диета, например, при подагре, алкоголизме);
- пожилой возраст (как правило, из-за сочетания нескольких факторов) и периоды беременности и лактации;
- использование ингаляций закиси азота с лечебной (ингаляционный наркоз) или рекреационной целью;



• заражение гельминтами (ленточными червями, печеночными сосальщиками), простейшими (лямблиоз, амебиаз) [1, 8-11].

Клиника В12-дефицитной анемии включает в себя три синдрома: анемический, описанный ранее, синдром желудочно-кишечных нарушений (атрофия слизистой оболочки желудка, малиновый «лакированный» язык, афтозный стоматит), неврологический синдром (появление парестезии, нарушение чувствительности с появлением болевых ощущений, онемения конечностей, мышечная слабость) [1, 4, 8].

В качестве иллюстрации приводим собственное клиническое наблюдение.

Клинический случай 2.

Пациент М., 29 лет. Жалуется на постоянные ноющие боли в эпигастрии независимо от приема пищи в дневное время, выраженную общую слабость, одышку при бытовых нагрузках, слабость, парестезии, онемение в нижних конечностях, из-за чего не может самостоятельно ходить, передвигается с костылями.

Считает себя больным в течение примерно полугода, когда стали беспокоить слабость, онемение и парестезии в дистальных отделах нижних конечностей. В течение нескольких месяцев не выходил из дома, передвигаясь по квартире с опорой на мебель и стены, в последние 2 недели до поступления – с помощью костылей. За все это время за медицинской помощью не обращался. Появление вышеописанных жалоб связывал с длительным (до 12-14 часов в день) многомесячным нахождением за компьютером, часто с поджатыми ногами.

Три дня назад появились постоянные боли в эпигастральной области независимо от приема пищи, связал это с неудобным положением и механическим давлением во время проведения массажа на дому. Однако из-за болей вызвал бригаду «скорой помощи», был доставлен в одну из больниц г. Чебоксары.

Анамнез жизни. Рос и развивался без отклонений, соответственно возрасту. С детства и по настоящее время проживает с бабушкой. Мать проживает отдельно, отец трагически погиб. Окончил школу с золотой медалью, поступил в вуз, но через полгода учебу бросил. В 18 лет призван в ряды российской армии, отслужил 1 год. По возвращении неоднократно поступал в различные вузы, но бросал учебу после 1-го курса. Последние 5 лет нигде не работает, с 2020 года ведет затворнический образ жизни.

Последние 7 лет придерживается строгой веганской диеты (исключил все продукты животного происхождения), ограничивает и объем употребляемых порций.

В течение последних 1,5-2 лет периодически отмечает появление трещин на языке, болезненных язвочек в полости рта, из-за чего был затруднен прием пищи. Лечился самостоятельно хлоргексидином.

К врачам в течение последних 5 лет не обращался.

Из перенесенных заболеваний отмечает редкие «простуды»; травм, операций, переливаний крови не было. Вредные привычки, аллергические реакции на пищевые продукты и лекарственные препараты отрицает. Лекарственных препаратов на постоянной основе не принимает.

Объективный осмотр: сознание ясное, эмоциональный фон снижен, тревожен. Телосложение астеническое, пропорциональное. Положение малоактивное. Самостоятельно с трудом может сделать несколько шагов только с опорой. Кожные покровы и видимые слизистые



бледные, подкожная жировая клетчатка развита слабо, тургор кожи снижен. Ногти ломкие, имеется расслоение краевых частей ногтевых пластин, волосы тусклые, с секущимися концами. Лицо одутловатое, субиктеричность склер.

Язык малиновый, сосочки сглаженные, имеются «заеды» в углах рта, пальпаторно умеренная болезненность в эпигастральной области. Пальпируется нижний полюс селезенки. При осмотре *per rectum* – без особенностей, на перчатке кал коричневой окраски. Органы дыхания, кровообращения и мочевыделения – без особенностей. Частота дыханий 16 в минуту, АД 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 76 в минуту.

В позе Ромберга самостоятельно стоять не может из-за выраженной слабости в нижних конечностях. Коленные и ахилловы рефлексы снижены с двух сторон, симметричные. Отмечена болевая и вибрационная гипестезия в дистальных отделах до уровня средней трети голени.

Лабораторно-инструментальные исследования. Общий анализ крови: эритроциты $1,65 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 69 г/л, MCV 120,1 фл, MCH 41,8 пг, лейкоциты $2,04 \times 10^9/л$, тромбоциты $80 \times 10^9/л$, анизоцитоз +. Данная картина крови, а именно анемия с макроцитозом и гиперхромией в сочетании с лейкопенией и тромбоцитопенией, характерна для В12-дефицитной анемии.

Биохимический анализ крови: общий билирубин 24 мкмоль/л, прямой 5 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа 407,5 Ед/л (норма 90-180 Ед/л), сывороточное железо 27,6 мкмоль/л, ферритин 393 нг/мл, фолаты сыворотки 12,3 нг/мл, снижен уровень общего белка до 64 г/л. Имеющиеся отклонения (резкое увеличение активности лактатдегидрогеназы и гипербилирубинемия, повышенные показатели сывороточного железа и ферритина) также характерны для В12-дефицитной анемии [1, 8]. Содержание витамина В12 в сыворотке крови существенно снижено – до 65 пг/мл (при норме 183-887 пг/мл) при нормальном содержании фолатов, что подтверждает выставленный диагноз [1, 8].

ЭКГ: синусовая тахикардия 85 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, органов малого таза и щитовидной железы: отклонений от нормы не выявлено. Колоноскопия и эзофагогастродуоденоскопия не проведены в связи с отказом пациента.

Осмотрен неврологом, психотерапевтом. Помимо основного заболевания верифицировано рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжелой степени без психотических симптомов.

Предварительный диагноз «Витамин В12-дефицитная анемия тяжелой степени, фуникулярный миелоз с выраженным нижним спастическим парапарезом, сенситивной атаксией, полиневритическим синдромом».

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями [8] начата терапия цианокобаламином 500 мкг внутримышечно ежедневно в течение 7 дней, далее 1 раз в 5-7 дней до полной нормализации анализа крови.

По рекомендации психотерапевта назначен амитриптилин по 25 мг 2 раза в сутки.

Через 7 дней появилась тенденция к улучшению: уменьшилась тахикардия (частота сердечных сокращений – 63 удара в минуту), чуть меньше стала выраженность парестезий, улучшились показатели гемограммы.



В общем анализе крови были следующие показатели: эритроциты $2,56 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 92 г/л, MCV 105 фл, MCH 35,5 пг, лейкоциты $4,09 \times 10^9/л$, тромбоциты $214 \times 10^9/л$, анизоцитоз +, то есть имеется положительный ответ на начатую терапию.

Обсуждение. В представленных клинических наблюдениях несбалансированное питание в течение длительного времени (отказ от мясной пищи в первом случае и жесткая растительная диета с исключением всех продуктов животного происхождения) привело к развитию дефицитарных анемий. Такие случаи неоднократно описаны в литературе [12-14].

В первом случае за 2 года отказа от мясной пищи у пациентки не только развилась легкая степень ЖДА, но и появились жалобы. Однако тахикардия у молодой девушки была расценена как проявление вегетососудистой дистонии, хотя тахикардия является частью анемического синдрома. «Незначительное снижение гемоглобина» также было оставлено без внимания. Не был проведен опрос пациентки, поэтому отсутствие мясной пищи в рационе осталось незамеченным, хотя данный факт уже 5 лет назад мог натолкнуть врача на правильный диагноз и своевременно назначить лечение. Вместо этого был назначен препарат, устраняющий данный симптом («Бисопролол»), хотя тахикардия при любой анемии носит компенсаторный характер.

Правильная тактика ведения, установление причины имеющихся симптомов, адекватное лечение, включающие диетические рекомендации и ферротерапию, позволили устранить железодефицит и улучшить состояние пациентки.

Во втором случае 5 лет длительной ограничительной диеты (веганство) привели к полному истощению запасов витамина В12 и тяжелым нарушениям состояния здоровья. У пациента имелась развернутая картина тяжелой В12-дефицитной анемии с признаками поражения органов пищеварения и нервной системы в виде фуникулярного миелоза и полиневритического синдрома.

Первыми симптомами дефицита В12 у пациента стали явления афтозного стоматита и глоссита, которые дебютировали примерно за 1 год до проявлений фуникулярного миелоза.

Возникновение парестезий в конечностях (чаще в нижних), к которым затем присоединяется пошатывание при ходьбе, является одним из первых проявлений дефицита витамина В12. Далее присоединяются снижение глубокой чувствительности в нижних конечностях, неустойчивость в пробе Ромберга. Двигательные нарушения (от легкой слабости и гиперрефлексии до нижней спастической параплегии) обусловлены поражением кортикоспинальных путей. Повреждение периферических нервов проявляется снижением или исчезновением глубоких рефлексов на нижних конечностях. Полинейропатия носит смешанный характер – поражаются и аксоны, и миелиновая оболочка нервов [1, 9, 10, 15]. Именно в такой последовательности и появлялись симптомы у пациента М., причем они настолько выражены, что очень существенно снижают его качество жизни: он может передвигаться только с помощью костылей.

Дефицит витамина В12 может вызывать разнообразные нарушения функций не только периферической, но и центральной нервной системы. Существуют убедительные данные о том, что следствием дефицита цианокобаламина может являться снижение когнитивных функций вплоть до деменции. Часто недостаток витамина В12 сопровождается депрессией, что связывают с участием данного витамина в синтезе нейротрансмиттеров [9-11, 15]. В описываемом случае у пациента установлены рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжелой степени.



При правильном лечении признаки улучшения состояния пациента в виде уменьшения анемических симптомов появляются после первых 3-5 инъекций цианокобаламина. Повышение уровня гемоглобина достигается через 7-10 дней, восстановление других гематологических показателей – через 3-5 недель [8]. В описываемом случае было зафиксировано улучшение показателей гемограммы через 7 дней. Однако, учитывая длительный характер существования В12-дефицитной анемии у пациента, степень которой к моменту обращения за медицинской помощью расценивалась как тяжелая, при явных клинических проявлениях фуникулярного миелоза полное его исчезновение маловероятно. Можно рассчитывать лишь на некоторое улучшение, стабилизацию неврологического процесса. Поскольку пациент молодой, то после восстановления депо В12 в организме весьма вероятно значительное улучшение когнитивных функций [8, 11, 15].

Заключение. К развитию дефицитарных анемий, помимо других причин, могут приводить несбалансированное питание и/или следование жестким ограничительным диетам. Первичная профилактика дефицитарных анемий, прежде всего железодефицита, – это адекватное, сбалансированное питание человека в любом возрасте. Важность диетических консультаций и просвещения по вопросам питания трудно переоценить [2, 15, 16]. Необходимо выяснять пищевые привычки пациента. В случае если человек по каким-либо причинам отказывается от употребления в пищу мясных продуктов или является поклонником веганства, то необходимо убедить его в необходимости приема необходимых для обеспечения нормального функционирования организма витаминов и микроэлементов, в частности железа и витамина В12.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Анемии*. Краткое руководство. Под ред. О.А. Рукавицина. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2021:352.
2. *Железодефицитная анемия*. Клинические рекомендации. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 669. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_1 (дата обращения 11.01.2024).
3. *Клиническая лабораторная диагностика*. Учебник. Под ред. В.В. Долгова. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2016:263-271.
4. Верткин А.Л., Ховасова Н.О., Ларюшкина Е.Д. *Анемия*. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо, 2014:144.
5. Стуклов Н.И., Митченкова А.А. Анемия и дефицит железа. Глобальные проблемы и алгоритмы лечения. *Терапия*. 2018;6(24):147-56.
6. Кушников И.П., Граудина В.Е. О критериях риска железодефицитных состояний. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021;6(108). URL: <https://research-journal.org/archive/6-108-2021-june/o-kriteriyax-riska-zhelezodeficitnyx-sostoyanij> (дата обращения 11.01.2024). DOI:10/23670/IRJ.2021.108.6.058
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сорбифер Дурулес URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=eb51db82-79f3-418d-b0f9-b247240dceab (дата обращения 11.01.2024).
8. *Витамин В12-дефицитная анемия*. Клинические рекомендации. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 536. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/536_2 (дата обращения 11.01.2024).
9. Екушева Е.В., Ших Е.В., Аметов А.С., соавт. Проблема дефицита витамина В12: актуальность, диагностика и таргетная терапия (по материалам междисциплинарного совета экспертов с международным участием). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2021;121(11):17-25. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro20211211117>



10. Полякова О.А., Остроумова О.Д. Факторы риска и возможности диагностики дефицита витамина В12. *Профилактическая медицина*. 2022;25(9):103-110. <https://doi.org/10.17116/profmed202225091103>
11. Камчатнов П.Р., Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при дефиците витамина В12, фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии. *Клиницист*. 2015;1:18-23. DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-18-23
12. Тарасова Л.В., Бусалаева Е.И. Анемия у гастроэнтерологического пациента: пути решения проблемы. *Фарматека*. 2019;2:116-120. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.2.116-120>
13. Гречанюк Н.Д., Беляева Н.А., Гераськов Е.В., соавт. Тяжелая анемия алиментарного генеза. *Трудный пациент*. 2016;14(4-5):36-37.
14. Рапцун М. Клинический случай железодефицитной анемии у пациента пожилого возраста с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом. *Клиническая медицина и фармакология*. 2023;9(3):2-5. DOI: <https://doi.org/10.12737/2409-3750-2023-9-3-2-5>
15. Зырина Г.В. О неврологических проявлениях В12-дефицитной анемии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014;8(1):17-21.
16. Matijasic Stjepovic NM, Kranjcec I, Buljan D et al. The Burden of Childhood Iron Deficiency Anemia in a Developed Country: A Croatian Tertiary Care Center Experience. *Cureus*. 2023 Dec 13;15(12):e50428. DOI: 10.7759/cureus.50428. eCollection 2023 Dec.

REFERENCES

1. *Anemii. Kratkoe rukovodstvo* [Anemia. Concise Guide], Eds. O.A. Rukavitsin. Moscow, GEOTAR-Media, 2021, 352 p. (in Russ.)
2. *Zhelezodefitsitnaya anemiya. Klinicheskie rekomendatsii. Rubrikator klinicheskikh rekomendatsii Minzdrava Rossii* [Iron deficiency anemia. Clinical Guidelines. Rubricator of Clinical Guidelines of the Health Ministry of Russia]. 2021, ID: 669. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_1 (accessed on 11.01.2024). (in Russ.)
3. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. Uchebnik*. [Clinical Laboratory Diagnostics. Textbook], eds. V.V. Dolgov. Moscow, Printing house of the FSBEI of SPE «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education». 2016, pp. 263-271. (in Russ.)
4. Vertkin A.L., Khovasova N.O., Laryushkina E.D. (2014). *Anemiya. Rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachei* [Anemia. A Guide for Practitioners], Moscow, Eksmo Publ., 144 p. (in Russ.)
5. Stuklov N.I., Mitchenkova A.A. (2018). [Anemia and Iron Deficiency. Global Problems and Treatment Algorithms] in *Terapiya* [Therapy], №6(24), pp. 147-56. (in Russ., abstract in Eng.)
6. Kushnikov I.P., Graudina V.E. (2021). [About the Risk Criteria for Iron Deficiency] in *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal* [International Research Journal], № 6(108). Available at: <https://research-journal.org/archive/6-108-2021-june/o-kriteriyax-riska-zhelezodeficitnyx-sostoyanij> (accessed on 11.01.2024) DOI:10/23670/IRJ.2021.108.6.058. (in Russ., abstract in Eng.)
7. Instructions for medical use of Sorbifer Durules. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=eb51db82-79f3-418d-b0f9-b247240dceab (accessed on 11.01.2024). (in Russ.)
8. *Vitamin V12-defitsitnaya anemiya. Klinicheskie rekomendatsii. Rubrikator klinicheskikh rekomendatsii Minzdrava Rossii* [Vitamin B12-Deficiency Anemia. Clinical Guidelines. Rubricator of Clinical Guidelines of the Health Ministry of Russia], 2021. ID: 536. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/536_2 (accessed on 11.01.2024) (in Russ.)
9. Ekusheva E.V., Shikh E.V., Ametov A.S., et al. (2021). [The Problem of Vitamin B12 Deficiency: Relevance, Diagnosis and Targeted Therapy (Based on the Materials of an Interdisciplinary Council of Experts with International Participation)] in *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], № 121(11), pp. 17-25. Available at: <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202112111117> (in Russ., abstract in Eng.)
10. Polyakova O.A., Ostroumova O.D. (2022). [Risk Factors and Opportunities for Diagnosing Vitamin B12 Deficiency] in *Profilakticheskaya meditsina* [Preventive Medicine], № 25(9), pp. 103-110. Available at: <https://doi.org/10.17116/profmed202225091103> (in Russ., abstract in Eng.)



11. Kamchatnov P.R., Damulin I.V. (2015). [Cognitive Impairment in Vitamin B12, Folic Acid Deficiency and Hyperhomocysteinemia] in *Klinitsist* [Clinician], № 1, pp. 18-23. DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-18-23 (in Russ., abstract in Eng.)
12. Tarasova L.V., Busalaeva E.I. (2019). [Anemia in a Gastroenterological Patient: Ways to Solve the Problem] in *Farmateka* [Pharmateca], № 2, pp. 116-120. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.2.116-120> (in Russ., abstract in Eng.)
13. Grechanyuk N.D., Belyaeva N.A., Geras'kov E.V., et al. (2016). [Severe Anemia of Alimentary Origin] in *Trudnyi patsient* [A Difficult Patient], № 14(4-5), pp. 36-37. (in Russ., abstract in Eng.)
14. Rapsun M. (2023). [A Clinical Case of Iron Deficiency Anemia in an Elderly Patient with a Complicated Cardiovascular History] in *Klinicheskaya meditsina i farmakologiya* [Clinical Medicine and Pharmacology], №9(3), pp. 2-5. DOI: <https://doi.org/10.12737/2409-3750-2023-9-3-2-5> (in Russ., abstract in Eng.)
15. Zyrina G.V. (2014). [Neurological Manifestations of B12-Deficiency Anemia] in *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii* [Annals of Clinical and Experimental Neurology], № 8(1), pp.17-21. (in Russ., abstract in Eng.)
16. Matijasic Stjepovic NM, Kranjcec I, Buljan D et al. The Burden of Childhood Iron Deficiency Anemia in a Developed Country: A Croatian Tertiary Care Center Experience. *Cureus*. 2023 Dec 13;15(12):e50428. DOI: 10.7759/cureus.50428. eCollection 2023 Dec.



DOI 10.25589/GIDUV.2024.47.50.002

УДК 616.97-036.22 (470.344)

© Коллектив авторов, 2024

Поступила 10.01.2024 г.

**И.В. КОЛЬЦОВА^{1,2,3}, Н.В. ТОЛМАЧЕВА¹,
А.К. КОЛЬЦОВА¹, О.А. АБЯЗОВА¹, Ю.С. ИВАНОВА¹**

**АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ
И ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ИНФЕКЦИЯМИ,
ПЕРЕДАВАЕМЫМИ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, НА ТЕРРИТОРИИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ЗА 2019-2023 ГОДЫ**

¹Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова,

²Институт усовершенствования врачей, Чебоксары,

³Марийский государственный университет, Йошкар-Ола

Кольцова Ирина Владимировна

ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом гигиены ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом дерматовенерологии ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, преподаватель кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет»

Толмачева Наталия Викентьевна

профессор кафедры дерматовенерологии с курсом гигиены ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», доктор медицинских наук, доцент

Кольцова Анастасия Константиновна

студентка 5-го курса медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Абязова Оксана Александровна

студентка 5-го курса медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Иванова Юлия Сергеевна

студентка 5-го курса медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Адрес для переписки:

428034, Чувашская Республика, г. Чебоксары, Московский пр., д. 45

Тел.: +7 917 669 37 83

E-mail: irka_vladi@vk.com



I.V. KOLTSOVA^{1,2,3}, N.V. TOLMACHEVA¹,
A.K. KOLTSOVA¹, O.A. ABYAZOVA¹, Yu.S. IVANOVA¹

**AND THE DYNAMICS OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS
INCIDENCE IN THE TERRITORY OF THE RUSSIAN FEDERATION
AND THE CHUVASH REPUBLIC
IN 2019-2023**

¹I.N. Ulianov Chuvash State University,
²Postgraduate Doctors' Training Institute, Cheboksary,
³Mari State University, Yoshkar-Ola

Koltsova Irina Vladimirovna

Assistant of the Department of Dermatovenereology with the hygiene course at the FSBEI of HE «I.N. Ulianov Chuvash State University», Resident at the Department of Obstetrics and Gynaecology with Dermatovenereology course at the SAI of SPE «Postgraduate Doctors' Training Institute» under the Public Health Ministry of the Chuvash Republic, lecturer of Internal Diseases Department № 1 at the FSBEI of HE «Mari State University»

Tolmacheva Natalia Vikentievna

Professor of the Department of Dermatovenereology with the hygiene course at the FSBEI of HE «I.N. Ulianov Chuvash State University», Dr. Habil. in Medical Sciences, Associate Professor

Koltsova Anastasia Konstantinovna

5th year student of the Medical Faculty at the FSBEI of HE «I.N. Ulianov Chuvash State University»

Abyazova Oksana Alexandrovna

5th year student of the Medical Faculty at the FSBEI of HE «I.N. Ulianov Chuvash State University»

Ivanova Julia Sergeevna

5th year student of the Medical Faculty at the FSBEI of HE «I.N. Ulianov Chuvash State University»

Address for correspondence:

428034, 45, Moskovsky Pr., Cheboksary, the Chuvash Republic

Tel.: +7 917 669 37 83

E-mail: irka_vladi@vk.com

В статье рассмотрены основные виды инфекций, передающихся половым путем (ИППП), и приведены данные о числе зарегистрированных случаев заболеваний этими инфекциями в России и Чувашии в 2019-2023 гг. с учетом возраста и групп риска. Обсуждаются причины высокой заболеваемости в России и Чувашии, проводятся сравнения с данными за предыдущие годы. Обсуждаются проблемы информирования населения о причинах заболеваний, об организации медицинской помощи. Заболеваемость ИППП продолжает расти как в Российской Федерации, так и в Чувашской Республике, что подчеркивает необходимость проведения дополнительных профилактических мер и усиления осведомленности населения о защите от ИППП. Внедрение таких мер поможет уменьшить распространение таких заболеваний и снизить негативные последствия для здоровья населения и экономики в целом.

Ключевые слова: заболеваемость, сифилис, гонорея, хламидиоз, инфекции, передающиеся половым путем, ВИЧ-инфекция.

The article examines the main types of sexually transmitted infections (STIs) and provides data on the number of reported cases of these infections in Russia and Chuvashia in 2019-2023, taking into account the age and risk groups. The reasons for the high incidence in Russia and



Chuvashia are discussed, and data are compared with the data for the previous years. The problems of informing the population about the causes of diseases and organization of medical care are discussed. The incidence of STIs continues to grow both in the Russian Federation and in the Chuvash Republic, which underscores the need for additional preventive measures and increased public awareness on protection against STIs. The introduction of such measures will help to decrease the spread of these diseases and to reduce their negative consequences for the health of the population and the economy as a whole.

Key words: *morbidity, syphilis, gonorrhoea, chlamydiosis, sexually transmitted infections, HIV infection.*

Актуальность. ИППП являются одной из наиболее распространенных инфекций (гонорея, хламидиоз, сифилис, герпес и ВИЧ) [1, 2]. В целом данные, публикуемые Всемирной организацией здравоохранения и Федеральной службой государственной статистики (Росстат), показывают, что заболевания, передающиеся половым путем, являются актуальной проблемой современности [1-3].

Цель – анализ эпидемиологической ситуации и динамики заболеваемости ИППП на территории Российской Федерации (РФ) и Чувашской Республики (ЧР) за период 2019-2023 гг.

Материалы и методы. Для анализа эпидемиологической ситуации использовались данные, опубликованные Госкомстатом России, а также данные, представленные в отчетах по ЧР за 2019-2023 гг. Рассмотрены научные статьи, опубликованные за анализируемый период, в PubMed, Researchgate, ScienceDirect, Elibrary. Были использованы сведения о социально значимых заболеваниях, представленные в этих материалах.

Результаты и обсуждение. Анализ эпидемиологической ситуации в России в период с 2015 по 2019 г. подтверждает стабильный рост показателей инфекций, передаваемых преимущественно половым путем. В структуре ИППП основными остаются сифилис, гонорея и хламидиоз. По данным Минздрава России, в 2019 г. число случаев сифилиса составило 20895 (снижение на 10,66% по сравнению с 2018 г. – 23385 случаев), гонореи – 10 885 (снижение на 13,07% по сравнению с 2018 г. – 12522 случая) [3, 4].

По данным отчетов Минздрава Чувашии и Роспотребнадзора, ситуация в Чувашии также тревожна: с 2015 по 2019 г. зарегистрировано 12384 случая ИППП, включая 8415 случаев сифилитических инфекций, 2938 – гонореи и 1031 – хламидиоза [4-6].

Согласно данным исследований, проведенных за 2019-2021 гг., среди взрослого населения (старше 15 лет) в РФ зарегистрирован 1546351 случай ИППП, в том числе 1111685 случаев сифилиса, 320854 случая гонореи и 114812 случаев инфекций, вызванных хламидиями [3]. Среди детей и подростков в возрасте от 10 до 14 лет было отмечено 2800 случаев ИППП, в том числе 2327 случаев хламидийной инфекции [7].

В ЧР среди взрослого населения за тот же период было зарегистрировано 12384 случая ИППП, в том числе 8415 случаев сифилитических инфекций, 2938 – гонореи, 1031 – хламидиоза [4]. Среди детей и подростков в возрасте от 10 до 14 лет – 202 случая ИППП, в том числе 165 случаев хламидийной инфекции [5, 6].

К примеру, в США наиболее распространенными ИППП среди детей являются хламидиоз, гонорея и венерический лимфогранулематоз [8]. В 2018 г. установлено более 200 тысяч случаев ИППП среди детей в возрасте от 15 до 24 лет [9]. В некоторых странах Африки южнее

Сахары до 40% детей с ВИЧ были заражены инфекцией от матери во время беременности, в родах или во время кормления грудью [1, 10]. В Южной Африке, Гане и Кении были запущены программы по контролю и профилактике ИППП среди детей, которые показали положительные результаты [10].

По данным исследователей, в России выделяются две основные возрастные группы, наиболее подверженные заболеванию ИППП, – это люди в возрасте от 18 до 25 лет и старше 45 лет [7, 11]. При этом в разных регионах России наблюдается различная заболеваемость ИППП. Регионами с наибольшей заболеваемостью являются Москва и Московская область [11] в связи урбанизацией и приездом людей из разных стран.

Анализ динамики заболеваемости ИППП среди взрослого населения в РФ показывает увеличение числа случаев в последние годы. Так, в 2019 г. количество случаев сифилиса увеличилось на 19,5%, гонореи – на 19%, инфекций, вызванных хламидиями, – на 16,8% по сравнению с 2015 г. [7]. В 2021 г. эпидемиологическая картина в России, по сравнению с 2020 г., изменилась: заражение ВИЧ-инфекцией уменьшилось на 17%, однако показатель заболеваемости сифилисом увеличился на 5% [7, 11, 12]. В 2022 г. показатели также сохранили рост: сифилис на 1,5%, гонорея на 0,8% и ВИЧ-инфекция на 3,7%. Заболеваемость сифилисом в РФ за январь 2023 г. увеличилась на 1,7%, гонорея – на 1%, ВИЧ-инфекция – 0,7% [12]. К концу 2023 г., наоборот, наблюдалась тенденция к снижению заболеваемости. Так, за январь-ноябрь число случаев гонококковой инфекции составило 9929 (6,8 случая на 100 тыс. населения), за январь-ноябрь 2022 г. – 10640 (8,1 случая на 100 тыс. населения), снижение на 5%. Заболеваемость сифилисом снизилась на 7% и составила 21493 случая (14,73 на 100 тыс. населения) на конец 2023 г. и 23212 (18,3 на 100 тыс. населения) на 2022 г. (рис. 1) [11, 12].

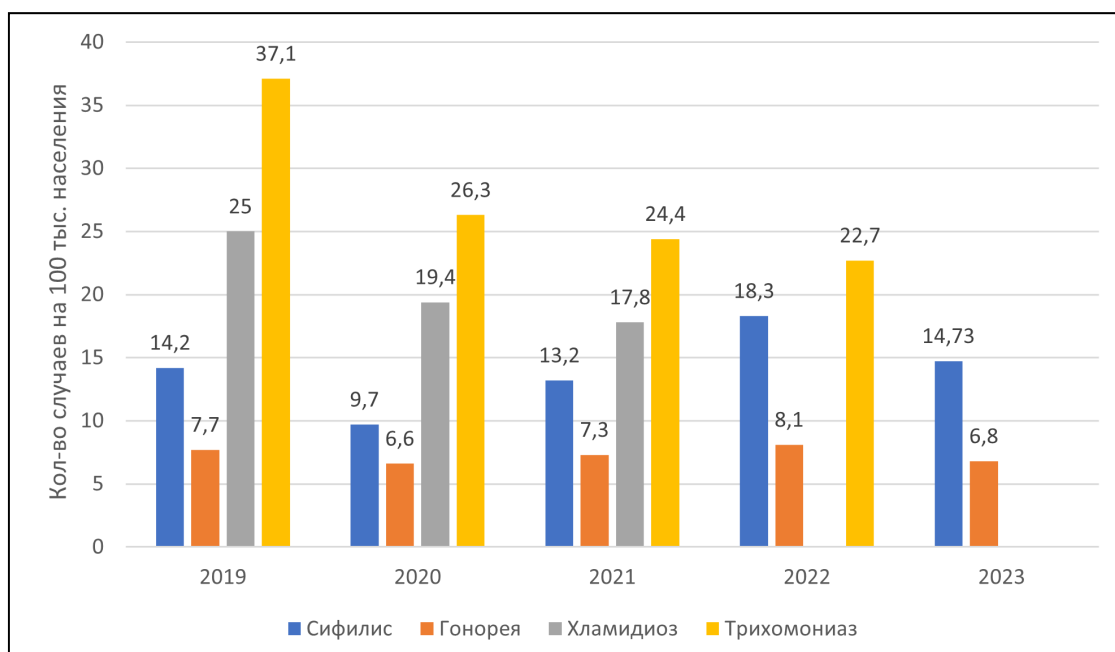


Рис. 1. Статистика заболеваемости ИППП в РФ (взрослые)

В ЧР ситуация отличается незначительно: основной возрастной группой заболевших являются люди в возрасте от 21 до 30 лет. Так, анализ заболеваемости ИППП среди взрослого населения также показывает увеличение числа случаев. Например, в 2019 г. количество случаев гонореи увеличилось на 38,5%, сифилиса – на 18,3%, хламидиоза – на 32,5% по срав-



нению с 2015 г. [13]. В 2021 г. в Чувашии количество случаев сифилиса увеличилось на 7,85 %, ВИЧ-инфекции на 0,27% по сравнению с 2020 г. К 2023 г. заболеваемость гонореей и сифилисом снизилась на 8% и 15% соответственно (рис. 2) [13-15].

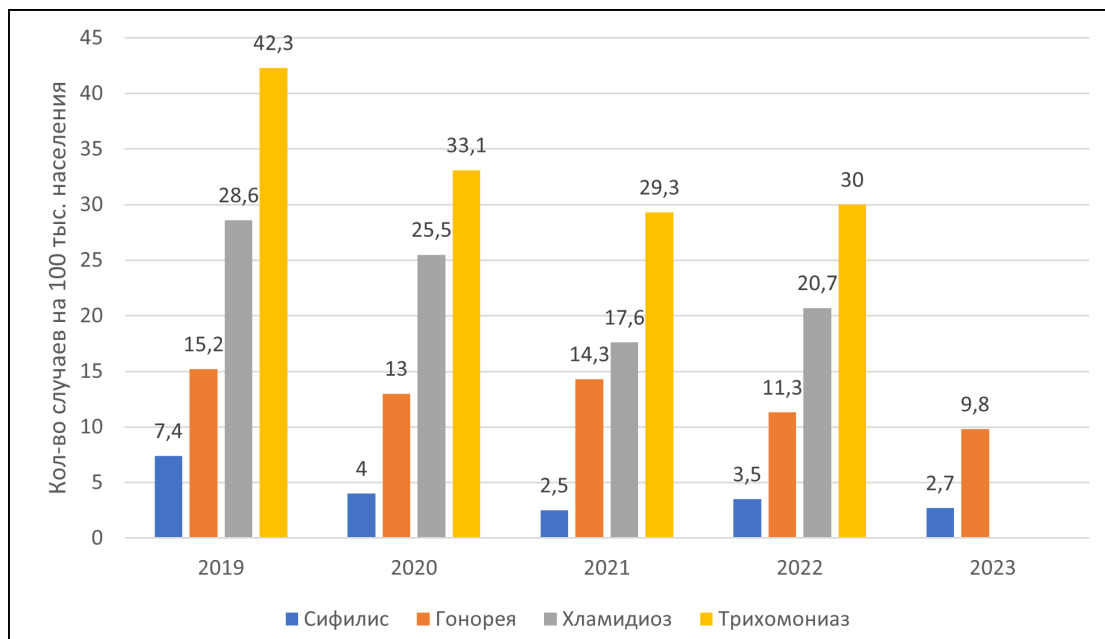


Рис. 2. Статистика заболеваемости ИППП по ЧР (взрослые)

Среди детей и подростков в возрасте от 10 до 14 лет заболеваемость ИППП также выросла. По данным исследований, количество случаев хламидийной инфекции среди детей и подростков от 10 до 14 лет увеличилось в 2022 г. на 28% по сравнению с 2019 г. (рис. 3) [16, 17].

Согласно половозрастной характеристике заболеваемости ИППП по ЧР за период с 1 января по 30 сентября 2023 г., чаще обнаруживался трихомониаз, и чаще у женщин в возрасте от 20 до 39 лет и старше. Стоит отметить, что у детей также преобладает заболеваемость трихомониазом (26 случаев на 100 тыс. населения) [14]. У мужчин старше 40 лет, в сравнении с женщинами, чаще выявляется сифилис: 24 случая к 2 (рис. 4).

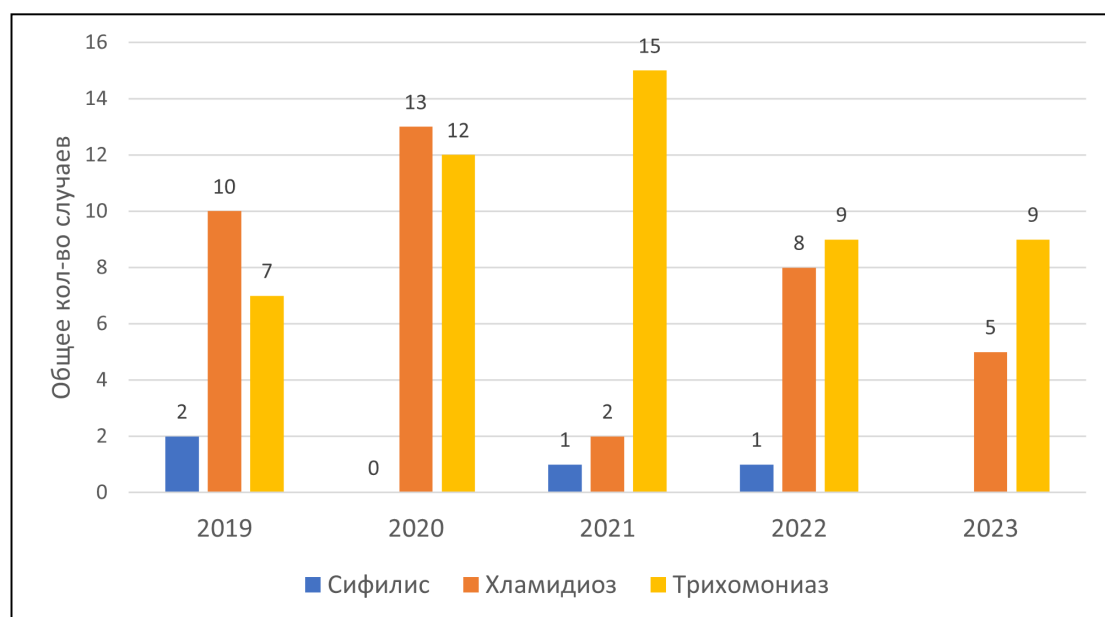


Рис. 3. Статистика заболеваемости ИППП по ЧР (дети)

Заболевания, передающиеся половым путем, могут возникнуть у людей всех возрастных групп. Существуют различные источники заражения ИППП: контактный путь во время половых отношений, вертикальная передача от матери к ребенку во время беременности и родов, применение нестерильных шприцов, переливание зараженной крови и многие другие факторы [1, 11].

Меры профилактики могут оказаться эффективными в предотвращении распространения заболеваний через указанные источники. К примеру, во избежание передачи ИППП младенцу во время родов беременные женщины должны регулярно проходить медицинское обследование и лечение в случае выявления заболевания. Кроме того, использование стерильных шприцов и других медицинских инструментов, соблюдение требований к гигиене рук и поверхностей в медицинских учреждениях могут предотвратить заражение ИППП во время лечения [1-2, 11].

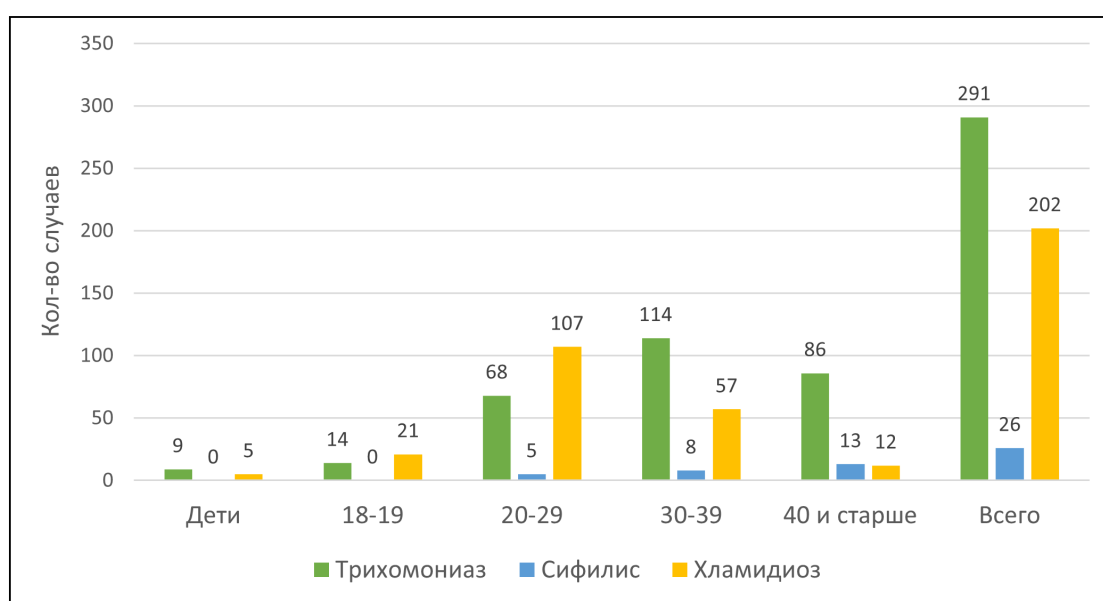


Рис. 4. Возрастная характеристика заболеваемости ИППП по ЧР за период с 1 января по 30 сентября 2023 г.

У детей старшего дошкольного и младшего школьного возраста редко встречаются ИППП, за исключением вируса простого герпеса [1, 11]. Однако с возрастом, особенно с началом половой активности, риск заражения ИППП значительно возрастает.

У подростков и молодых людей ИППП достаточно распространены. Среди наиболее распространенных ИППП у этой возрастной группы – хламидиоз, гонорея и вирус папилломы человека. Меры профилактики, которые могут помочь снизить риск заражения ИППП в этой возрастной группе, включают проведение информационных кампаний, повышение образованности и осведомленности о сексуальном здоровье, регулярное тестирование на ИППП и использование презервативов во время полового акта.

У взрослых ИППП могут иметь более тяжелые последствия из-за более высокого риска развития осложнений. У женщин возможны осложнения, связанные с беременностью и родами, а у мужчин – простатит и другие проблемы с мочеполовой системой. Наиболее распространенными ИППП у взрослых являются хламидиоз, гонорея, сифилис и вирус папилломы человека.



Заключение. Анализ эпидемиологической ситуации и динамики заболеваемости ИППП на территории РФ и ЧР с 2019 по 2023 г. показывает значительный рост заболеваемости ИППП, в том числе среди детей и подростков. Для снижения числа случаев ИППП необходима широкая просветительская работа среди населения, особенно среди детей и подростков, с возможным привлечением масс-медиа (социальных сетей), а также регулярное проведение тщательных медицинских осмотров и тестирования на ИППП среди взрослого населения с использованием высокотехнологических диагностических лабораторий [18].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Глобальные стратегии сектора здравоохранения по ВИЧ, вирусному гепатиту и инфекциям, передаваемым половым путем, на 2022-2030 гг.* Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2022. <https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789240053779>
2. *Глобальная стратегия сектора здравоохранения по инфекциям, передаваемым половым путем, на 2016-2021 гг.* Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2016 г. <https://www.who.int/ru/publications/i/item/WHO-RHR-16.09>
3. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение. Заболеваемость. Заболеваемость населения социально значимыми болезнями от 30.11.2023. <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>
4. *О состоянии здоровья населения Чувашской Республики в 2016 году:* Государственный доклад. Министерство здравоохранения Чувашской Республики. <https://medicin.cap.ru/action/statistika-i-otcheti/gosudarstvennij-doklad-o-sostoyanii-zdorovjya-nase>
5. *О состоянии здоровья населения Чувашской Республики в 2018 году:* Государственный доклад. Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. <https://docs.cntd.ru/document/553384651>
6. *О состоянии здоровья населения Чувашской Республики в 2021 году:* Государственный доклад. Министерство здравоохранения Чувашской Республики. <https://medicin.cap.ru/action/statistika-i-otcheti/21gosudarstvennij-doklad-o-sostoyanii-zdorovjya-na>
7. *Российский статистический ежегодник. 2022.* Статистический сборник. М., 2022:691. https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegovodnik_2022.pdf
8. *Центры по контролю и профилактике заболеваний.* Национальная система эпиднадзора за болезнями, подлежащими уведомлению, ежегодные таблицы данных об инфекционных заболеваниях за 2018 год. <https://wonder.cdc.gov/nndss/static/2018/annual/2018-table2f.html>. Атланта, штат Джорджия. Отдел медицинской информатики и надзора CDC, 2019 г. <https://www.cdc.gov/nndss/data-statistics/infectious-tables/index.html>
9. *Центры по контролю и профилактике заболеваний.* Национальная система эпиднадзора за болезнями, подлежащими регистрации, ежегодные таблицы данных об инфекционных заболеваниях за 2020 год. Атланта, штат Джорджия. Отдел медицинской информатики и надзора CDC, 2023 г. <https://www.cdc.gov/nndss/data-statistics/infectious-tables/index.html>
10. *Доклад о Всемирном дне борьбы со СПИДом за 2020 год.* <https://www.childrenandaids.org/world-aids-day-2020-report>
11. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В., Рахматулина М.Р., Новоселова Е.Ю., Мелехина Л.Е. Заболеваемость сифилисом и некоторыми другими ИППП в Российской Федерации: прошлое, настоящее и пути достижения контроля эпидемиологической ситуации в будущем. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2023;99(4):41-59. <https://doi.org/10.25208/vdv13726>
12. Справка ВИЧ в России на 31.12.2022 г. ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора [Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2022.pdf](https://spravka-vich-v-rossii-na-31.12.2022.pdf) (hivrussia.info)
13. Министерство здравоохранения Чувашской Республики. Статистика и отчеты 2016-2022 гг. <https://medicin.cap.ru/action/statistika-i-otcheti>



14. Информационный бюллетень о состоянии заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и заразными кожными заболеваниями в Чувашской Республике за 9 месяцев 2023 года. БУ «Республиканский кожно-венерологический диспансер» Минздрава Чувашии. <https://rkvd.med.cap.ru/analitika/2023>
15. ВИЧ-инфекция в Приволжском федеральном округе за 9 месяцев 2023 года. БУ ЧР «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» Министерства здравоохранения Чувашской Республики. <https://rc-spид.med.cap.ru/epidsituaciya-po-vich-infekcii/vich-infekciya-v-privolzhskom-federaljnom-okruge-z>
16. О состоянии здоровья населения Чувашской Республики в 2022 году. Государственный доклад. Министерство здравоохранения Чувашской Республики. <https://medicin.cap.ru/action/statistika-i-otcheti/22gosudarstvennij-doklad-o-sostoyanii-zdorovjya-na>
17. Информационный бюллетень о состоянии заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и заразными кожными заболеваниями в Чувашской Республике за 2021-2022 гг. БУ «Республиканский кожно-венерологический диспансер» Минздрава Чувашии. <https://rkvd.med.cap.ru/analitika/2022-god>
18. Кудрина В.Г., Суслонова Н.В., Самойлова А.В., Смирнова Т.Л., Басов М.О., Журавлева Н.В., Барсукова Е.В. Изучение влияния факторов окружающей среды на репродуктивный потенциал населения региона. *Проблемы репродукции*. 2019;25(5):49-59.

REFERENCES

1. *Global Health Sector Strategies on HIV, Viral Hepatitis and Sexually Transmitted Infections for 2022-2030*. Geneva: World Health Organization, 2022. Geneva: World Health Organization, 2022. Available at: <https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789240053779> (in Russ.)
2. *Global Health Sector Strategy on Sexually Transmitted Infections for 2016-2021*. Geneva: World Health Organization, 2016. Available at: <https://www.who.int/ru/publications/i/item/WHO-RHR-16.09> (in Russ.)
3. Federal State Statistics Service. Health care. Morbidity. Morbidity of the population with socially significant diseases dated 30.11.2023. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (in Russ.)
4. *On the state of health of the population of the Chuvash Republic in 2016*: State Report. Health Ministry of the Chuvash Republic. Available at: <https://medicin.cap.ru/action/statistika-i-otcheti/gosudarstvennij-doklad-o-sostoyanii-zdorovjya-nase> (in Russ.)
5. *On the state of health of the population of the Chuvash Republic in 2018*: State Report. Electronic Collection of Legal, Regulatory and Technical Documents. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/553384651> (in Russ.)
6. *On the state of health of the population of the Chuvash Republic in 2021*: State Report. Health Ministry of the Chuvash Republic. Available at: <https://medicin.cap.ru/action/statistika-i-otcheti/21gosudarstvennij-doklad-o-sostoyanii-zdorovjya-na> (in Russ.)
7. *Rossiiskii statisticheskii ezhegodnik*. 2022. *Statisticheskii sbornik* [Russian Statistical Yearbook. 2022. Statistical Compendium]. Moscow., 691 p. Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegovodnik_2022.pdf (in Russ.)
8. *Centers for Disease Control and Prevention*. National Surveillance System for Notifiable Diseases, Annual Infectious Disease Data Tables for 2018. Available at: <https://wonder.cdc.gov/nndss/static/2018/annual/2018-table2f.html> Atlanta, GA. CDC Department of Health Informatics and Surveillance, 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/nndss/data-statistics/infectious-tables/index.html> (in Eng.)
9. *Centers for Disease Control and Prevention*. National Surveillance System for Notifiable Diseases, Annual Infectious Disease Data Tables for 2020. Atlanta, GA. CDC Department of Health Informatics and Surveillance, 2023. Available at: <https://www.cdc.gov/nndss/data-statistics/infectious-tables/index.html> (in Eng.)
10. *World AIDS Day Report 2020*. Available at: <https://www.childrenandaids.org/world-aids-day-2020-report> (in Eng.)



11. Krasnosel'skikh T.V., Sokolovskii E.V., Rakhmatulina M.R., Novoselova E.Yu., Melekhina L.E. (2023). [Incidence of Syphilis and Some Other STIs in the Russian Federation: the past, the present and the Ways To Achieve Control of the Epidemiological Situation in the Future] in *Vestnik dermatologii i venerologii* [Bulletin of Dermatology and Venereology], № 99(4), pp. 41-59. Available at: <https://doi.org/10.25208/vdv13726> (in Russ.)
12. HIV Information in Russia as of 31.12.2022. FBHI «Central Research Institute of Epidemiology» under Rospotrebnadzor. Available at: <Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2022.pdf> (hivruussia.info) (in Russ.)
13. Ministry of Health of the Chuvash Republic. Statistics & Reports for 2016-2022. Available at: <https://medicin.cap.ru/action/statistika-i-otcheti> (in Russ.)
14. *Information bulletin on the incidence of sexually transmitted infections and contagious skin diseases in the Chuvash Republic for 9 months of 2023*. The BI «Republican Dermatovenerologic Dispensary» under the Health Ministry of Chuvashia. Available at: <https://rkvd.med.cap.ru/analitika/2023> (in Russ.)
15. *HIV infection in the Volga Federal District for 9 months of 2023*. The BI of the ChR «Republican Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases» under the Health Ministry of the Chuvash Republic. Available at: <https://rc-spид.med.cap.ru/epidsituaciya-po-vich-infekcii/vich-infekciya-v-privolzhskom-federaljnom-okruge-z> (in Russ.)
16. *On the state of health of the population of the Chuvash Republic in 2022: State Report*. Health Ministry of the Chuvash Republic. Available at: <https://medicin.cap.ru/action/statistika-i-otcheti/22gosudarstvennij-doklad-o-sostoyanii-zdorovjya-na> (in Russ.)
17. *Information bulletin on the incidence of sexually transmitted infections and contagious skin diseases in the Chuvash Republic for 2021-2022*. BY The BI «Republican Dermatovenerologic Dispensary» under the Health Ministry of Chuvashia. Available at: <https://rkvd.med.cap.ru/analitika/2022-god> (in Russ.)
18. Kudrina V.G., Suslonova N.V., Samoiloa A.V., Smirnova T.L., Basov M.O., Zhuravleva N.V., Barsukova E.V. (2019). [Studying the Influence of Environmental Factors on the Reproductive Potential of the Region's Population] in *Problemy reproduksii* [Reproduction Problems], №25(5), pp. 49-59. (in Russ., abstract in Eng.)



DOI 10.25589/GIDUV.2024.76.95.006

УДК 616.81-002.23-038+616.898.1

© Менг А.А., Кичерова К.П., Нусс Э.В., 2024

Поступила 16.01.2024 г.

А.А. МЕНГ¹, К.П. КИЧЕРОВА², Э.В. НУСС³

ДЕПРЕССИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

¹Тюменский государственный медицинский университет,

²Тюменский государственный университет,

³МСЧ «Нефтяник», Тюмень

Менг Анастасия Александровна

ординатор кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0009-0000-2539-0816

Кичерова Каролина Павловна

студентка 5-го курса по направлению «Биоинженерия и биоинформатика: молекулярная и клеточная биоинженерия» ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет». ORCID ID: 0009-0007-6135-1401625003

Нусс Эдуард Владимирович

ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-невролог, заведующий неврологическим отделением стационара медико-санитарной части «Нефтяник». ORCID ID: 0009-0005-5631-5022

Адрес для переписки:

625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Тел.: +7 (3452) 28-74-47

E-mail: nastyal398@bk.ru

A. A. MENG¹, K. P. KICHEROVA², E. V. NUSS³

DEPRESSIVE DISORDERS IN MULTIPLE SCLEROSIS

¹Tyumen State Medical University,

²Tyumen State University,

³OHF «Neftyanik», Tyumen

Meng Anastasia Aleksandrovna

resident of Neurology Department with a course in neurosurgery at the Institute of Clinical Medicine of the FSBEI of HE «Tyumen State Medical University» under the Health Ministry of Russia. ORCID ID: 0009-0000-2539-0816

Kicherova Karolina Pavlovna

5th year student in the field of «Bioengineering and Bioinformatics: Molecular and Cellular Bioengineering» at the FSAEI of HE «Tyumen State University». ORCID ID: 0009-0007-6135-1401625003

**Nuss Eduard Vladimirovich**

Assistant of the Department of Neurology with a course in neurosurgery at the Institute of Clinical Medicine of the FSBEI of HE «Tyumen State Medical University» under the Health Ministry of the Russian Federation, neurologist, Head of the Neurological Department at the in-patient department of «Neftyanik» occupational health facility. ORCID ID: 0009-0005-5631-5022

Address for correspondence:

625023, 54, Odesskaya Str., Tyumen

Tel: +7 (3452) 28-74-47

E-mail: nastyal398@bk.ru

Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое демиелинизирующее заболевание, при котором происходит целый комплекс дизиммунных и нейродегенеративных процессов. Частое развитие депрессии у больных РС обуславливает актуальность изучения данного вопроса. Авторами представлен обзор литературных данных о патогенезе, клинических особенностях депрессии, а также подходах к ее лечению у данной категории больных.

Ключевые слова: рассеянный склероз, депрессия, иммунологические механизмы.

Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating disease in which a whole range of dysimmune and neurodegenerative processes take place. Frequent development of depression in MS patients determines the relevance of studying this issue. The authors present a review of literature data on the pathogenesis, clinical features of depression, as well as approaches to its treatment in this category of patients.

Key words: multiple sclerosis, depression, immunological mechanisms.

Введение. Рассеянный склероз (РС) – это хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунно-воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному поражению центральной нервной системы [1, 2].

В последние годы наблюдается рост числа случаев РС, что связано, прежде всего, с улучшением диагностики и повышением возможностей патогенетической и симптоматической терапии. В то же время нельзя не отметить и истинное увеличение заболеваемости. При отсутствии адекватного лечения в среднем через 10 лет до 50% больных испытывают трудности в выполнении профессиональных обязанностей, через 15 лет более 50% больных имеют проблемы в самостоятельном передвижении, а при длительном течении РС более 20 лет подавляющее большинство больных испытывают сложности в самообслуживании [3, 4].

В многочисленных эпидемиологических исследованиях было установлено, что женщины чаще, чем мужчины, страдают вторично-прогрессирующим и ремиттирующим РС (соответственно 59% и 66%), в то же время в группе пациентов с первично-прогрессирующей формой заболевания отмечено равномерное распределение по полу [4, 5].

Наиболее частым сопутствующим клиническим симптомом при РС является депрессия. Распространенность ее составляет 40-50% случаев, что существенно влияет на качество жизни больных и приверженность к лечению, а также на прогрессирование заболевания [6, 7].

Целью является исследование этиологических, патофизиологических и клинических особенностей депрессивных нарушений у больных РС, а также современных методов диагностики и лечения данного патологического состояния.



Материалы и методы. Обзор литературы проводился в 2 этапа. Первым шагом стал обзорный поиск по статьям, опубликованным с января 2004 г. по январь 2024 г. Использовались следующие базы данных: SCOPUS, Web of Science, PubMed и Google Scholar. Был выбран первоначальный пул потенциально значимых исследований, посвященных депрессивным нарушениям при РС.

В стратегии поиска использовались следующие термины: «депрессия при РС», «патогенез депрессии при демиелинизации центральной нервной системы», «диагностика депрессии», «лечение депрессии».

Этиологические аспекты депрессии при РС. РС развивается в результате сочетанного влияния генетических факторов и факторов окружающей среды, среди которых значительную роль играют иммунные нарушения регуляции, приводящие к инфильтрации иммунных клеток в центральной нервной системе, что, в свою очередь, вызывает демиелинизацию и повреждение аксонов [8, 9]. Усилиями Международного консорциума по генетике РС было выявлено более 200 полиморфных локусов, ассоциированных с повышенным риском возникновения заболевания. Это, прежде всего, гены главного комплекса гистосовместимости, расположенные на 6-й хромосоме, гены цитокинов и их рецепторов, а также гены компонентов комплемента, иммуноглобулинов, костимулирующих молекул и многие другие гены, вовлеченные в аутоиммунный процесс. Все основные линии иммунных клеток обогащены генами генетической предрасположенности. В то же время варианты повышенного риска РС обогащены резидентными иммунными клетками головного мозга, что еще раз подтверждает вклад иммунных клеток в возникновение и прогрессирование РС [10].

Депрессия позиционируется как многовариантное расстройство, при котором нарушение регуляции иммунных реакций связано с ее клинической разновидностью. Генетические факторы играют значительную роль в развитии больших депрессивных расстройств, как показывают исследования семей, близнецов и усыновителей.

РС может оказывать влияние на области мозга, которые участвуют в эмоциональном выражении и контроле, что приводит к различным изменениям в поведении. И, наконец, депрессия при РС может развиваться как результат побочного действия некоторых лекарственных препаратов. Так, кортикостероиды и препараты интерферона могут вызвать либо усугубить депрессию у восприимчивых людей [11, 12].

Патофизиология депрессии при РС. Патогенез депрессивных симптомов, связанных с РС, является многофакторным. Генетические, иммунологические, структурные и функциональные повреждения головного мозга могут способствовать развитию клинических проявлений депрессии [13, 14].

Хотя роль генетических факторов в патогенезе депрессии при РС плохо изучена, наблюдалась корреляция между наличием аллели аполипопротеина $\epsilon 2$ и снижением частоты депрессии, что позволяет предположить защитную роль этого аллеля.

Провоспалительные цитокины, такие как IL-1b, могут активировать ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники (НРА), способствовать резистентности к глюкокортикоидам и регулировать уровни моноаминов и поглощение серотонина. Важно отметить, что некоторые из этих провоспалительных цитокинов могут секретироваться иммунными клетками и/или иметь решающее значение для дифференцировки линий иммунных клеток. В свою очередь,



иммунные клетки, такие как Т-клетки, В-клетки, моноциты/макрофаги, могут способствовать или ограничивать патологии, обнаруживаемые у пациентов с РС и депрессией, включая, помимо прочего, поражения головного мозга, демиелинизацию [13].

Считается, что при РС нарушения в иммунной системе возникают до появления симптомов депрессии, но предположение о том, что депрессия всегда является вторичной по отношению к воспалению, является спорным, поскольку депрессия сама по себе может поставить под угрозу нормальное функционирование иммунной системы.

Особенности клинических проявлений депрессии при РС. В дебюте РС наиболее часто встречаются расстройства чувствительности (40%), глазодвигательные и зрительные нарушения (35%), мозжечковые (32%) и пирамидные (24%) симптомы. Основными причинами инвалидизации при РС являются парезы и координаторные нарушения, чуть меньшее влияние оказывают чувствительные, зрительные, эмоциональные, когнитивные и тазовые расстройства [3, 15].

У больных РС можно наблюдать изменения психического статуса, которые проявляются симптомами утомляемости и депрессивными расстройствами. Депрессия является частым сопутствующим состоянием у пациентов с РС. В течение жизни у больных РС распространенность депрессивных расстройств достигает 60%, что в 3 раза выше, чем в общей популяции [16].

Эмоциональные расстройства, как правило, остаются недооцененными в процессе обсуждения других клинических проявлений заболевания. Важно отметить, что, по статистике, пациенты с РС имеют более высокий уровень самоубийств, чем при других неврологических заболеваниях, а это в 7 раз превышает уровень в общей популяции [17].

Депрессия, как симптом при РС, может проявляться на самых ранних стадиях болезни, когда еще нет инвалидизации [18].

Клинические проявления депрессии при РС состоят преимущественно в раздражительности и чувстве растерянности, в отличие от преобладания чувства вины и безнадежности, характерных для депрессии у пациентов, не страдающих РС.

Скрининг на депрессию включает в себя заполнение коротких анкет пациентами, не имеющими подозрений на наличие у них депрессии, с указанием пороговых значений в скрининговых анкетах, позволяющих отличить положительные результаты скрининга от отрицательных и дать дальнейшую оценку лиц с положительными результатами с точки зрения соответствия критериям депрессии [13, 19].

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) была разработана для выявления тревожных расстройств и депрессии у людей с соматическими заболеваниями. Чтобы избежать дублирования соматической симптоматики, HADS не включает соматические симптомы, такие как бессонница, потеря аппетита или усталость.

Подшкала депрессии HADS (HADS-D) является наиболее часто используемым инструментом скрининга депрессии у пациентов и одним из нескольких проверенных показателей, рекомендованных для оценки тяжести депрессивных симптомов. В первоначальном исследовании HADS-D (100 участников, 12 с большой депрессией), которое с момента публикации в 1983 г. цитировалось более 37000 раз (Google Scholar), разработчики предположили, что пороговое значение в восемь баллов может использоваться для выявления возможной или ве-



роятной депрессии. Эти пороговые значения до настоящего времени используются в качестве стандартов в исследованиях и практике [13].

Первичные исследования точности скрининга HADS-D были ограничены небольшими выборками, недостаточными для получения точных оценок и проведения анализа подгрупп. В ряде случаев в скрининговое исследование включались пациенты, уже имеющие диагноз депрессии или опыт ее лечения. Единственный метаанализ точности HADS-D для выявления большой депрессии, который не ограничивался субпопуляциями (например, рак, паллиативная помощь), включал 11 подходящих исследований (1735 участников) и был завершен до июня 2006 г. [13].

Между тем анализ точности пороговых значений от 8 или выше до 11 или выше был основан только на 6-7 исследованиях, поскольку не во всех 11 исследованиях были представлены результаты для каждого порогового значения. В целом 39% исследований, подпадающих под критерии, не могли быть включены ни в один метаанализ HADS-D или HADS по тревожности, поскольку не были представлены результаты для обычно используемых пороговых значений. Анализ подгрупп был невозможен, поскольку он не был доступен в первичных исследованиях. Кроме того, результаты стандартных диагностических интервью были объединены, хотя и имели важные различия в дизайне и структуре. Недавние исследования показали, что разные форматы диагностических интервью имеют существенно разную вероятность классификации большой депрессии.

Методы диагностики РС. Клинический полиморфизм РС, обусловленный индивидуальным набором внешних и генетических факторов патогенеза, определяет значительные трудности в диагностике заболевания. Для постановки диагноза «РС» используются диагностические критерии МакДональда.

Основным при установке клинически достоверного диагноза «РС» является критерий «диссеминации в месте и времени» [20].

Субклиническое поражение проводников выявляют дополнительными методами. Первая группа методов – нейрофизиологические методы вызванных потенциалов, позволяющие при изменении латентности и амплитуды пиков кривых диагностировать повреждение соответствующей проводниковой системы (зрительные, соматосенсорные и коротколатентные стволовые потенциалы). Нейрофизиологические методы диагностируют субклинические очаги и подтверждают диагноз в 50-60% случаев.

В 90% случаев многоочаговое поражение подтверждается при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, когда регистрируется очаговое повышение интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях. Иногда при тяжелых длительных процессах очаги могут сливаться в зоны гиперинтенсивности, возникает вторичная атрофия вещества головного мозга. Для подтверждения диссеминации процесса во времени используется МРТ-исследование с применением контрастных веществ. Этот метод позволяет выявить свежие очаги с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, т.е. делает возможным мониторинг активности патологического процесса. Сравнения с данными патоморфологических исследований позволяют сделать вывод о том, что усиление контрастом происходит только в свежих очагах демиелинизации с выраженными воспалительными изменениями в виде отека и клеточной инфильтрации [21].



Выявление многоочагового поражения белого вещества мозга на МРТ не является основанием для постановки диагноза «РС». Такие изменения наблюдаются при различных неврологических заболеваниях. Этот метод используется как дополнительный, т.е. для подтверждения клинического предположения о диагнозе [22].

Определенное диагностическое значение имеет выявление повышенной продукции IgG в цереброспинальной жидкости. При изоэлектрическом фокусировании эти IgG формируют олигоклональные группы, за что они получили название «олигоклональные иммуноглобулины». Олигоклональные иммуноглобулины в цереброспинальной жидкости характерны для РС, их выявляют у 80-90% больных РС.

Лечение депрессии при РС. Лечение депрессии должно быть индивидуализированным и включать в себя сочетание фармакологического и нефармакологического лечения [23-25].

Кокрейновский обзор, опубликованный в 2011 г., выбрал только два контролируемых двойных слепых рандомизированных исследования (РКИ) эффективности дезипрамина и пароксетина. Дезипрамин (трициклический антидепрессант) в максимальной дозе 200 мг/день и пароксетин (селективный ингибитор обратного захвата серотонина) в дозе до 40 мг/день сравнивали с плацебо у 32 и 42 пациентов с депрессией при РС в течение 5- и 12-недельного периода соответственно. В обоих исследованиях наблюдалась тенденция к более высокой эффективности по сравнению с другими антидепрессантами, которая, однако, не достигала статистической значимости [26].

В отсутствие новых РКИ или обсервационных исследований РС лечение должно следовать тем же рекомендациям, что и для населения в целом. Лечение депрессии первой линии включает ингибиторы обратного захвата серотонина, за которыми следуют ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина, такие как венлафаксин и дулоксетин, трициклические антидепрессанты и миртазапин.

Психотерапия наряду с медикаментозным лечением является эффективным методом лечения депрессии у пациентов с РС, причем подходы, ориентированные на навыки преодоления трудностей, демонстрируют превосходство над терапией, ориентированной на понимание. С этой точки зрения когнитивно-поведенческая терапия может помочь максимизировать развитие навыков преодоления трудностей у пациентов. В недавнем исследовании также была продемонстрирована эффективность осознанного вмешательства, основанного на непредвзятом осознании повседневных моментов. Однако эти подходы не могут быть использованы у пациентов с РС, имеющих когнитивные нарушения [27, 28].

Из нефармакологических подходов транскраниальная магнитная стимуляция является признанным методом лечения когнитивных и аффективных симптомов при депрессии. Несмотря на то, что данные об эффективности этого метода в отношении депрессии при РС отсутствуют, недавнее исследование с помощью картирования сети поражений показало, что очаги РС, связанные с депрессией, преимущественно ассоциированы с теми же патогенетическими механизмами, что и поражения, возникшие при инсульте, и транскраниальная магнитная стимуляция, а также глубинная стимуляция мозга способны модифицировать тяжесть депрессии [26, 29].

Кроме влияния основного заболевания была проанализирована связь между лечением, модифицирующим заболевание (ПИТРС), и расстройствами настроения [30, 31]. Ранние



сообщения предполагали связь между IFN- α , IFN- β и депрессией. В то время как рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее IFN- β и глатирамера ацетат, не выявило статистических различий между двумя группами лечения с точки зрения показателей BDI, исследование Evaluate Patient Outcome (ЕРОС) показало, что после перехода с инъекционных препаратов (т.е. IFN- β и глатирамера ацетат) к финголимоду показатели BDI-II значительно снизились за 6-месячный период [10].

Некоторые наблюдательные исследования продемонстрировали положительное влияние натализумаба и финголимоды на депрессию, тогда как возможное взаимодействие между депрессией и другими ПИТРС, такими как диметилфумарат, терифлуномид, алемтузумаб и окрелизумаб, еще не изучено [32, 33].

Результаты. Несмотря на то, что депрессивные нарушения при РС активно изучаются, до сих пор нерешенным остается вопрос, являются ли депрессивные симптомы следствием основного заболевания (симптом очагового поражения мозга), психогенных воздействий или же они вызваны эндогенным депрессивным расстройством, коморбидным с РС [34, 35].

Депрессивные расстройства у больных РС значительно меняют психологическую структуру и представления об окружающем мире, ограничивают ресурсные возможности, тем самым осложняют психологическую и социальную адаптацию, снижают качество жизни больных [36, 37, 38]. Своевременное выявление аффективных нарушений, в том числе ассоциированных с тягостными соматическими симптомами заболевания, их коррекция способствуют выбору более адаптивных механизмов психологической защиты, способов реагирования на болезнь и снижению суицидального риска [39, 40].

Появляется все больше свидетельств того, что иммунологические механизмы, обуславливающие прогрессирование РС, принимают участие и в возникновении депрессивных симптомов. Лучшее понимание иммунных механизмов РС и их связь с механизмом действия антидепрессантов могут повысить эффективность лечения больных РС [41, 42].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Рассеянный склероз*. Клинические рекомендации, 2020. Минздрав России.
2. Кравцов Ю., Кичерова О. Современные тенденции клинического течения рассеянного склероза (10-летнее проспективное исследование). *Современные проблемы науки и образования*. 2012;6:223.
3. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. *Рассеянный склероз*. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпрессинформ;2017.
4. Материалы 4-го Всероссийского конгресса с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания» (Нижний Новгород 24-26 сентября 2020 г.). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020;120(7-2):107-166.
5. Рейхерт Л.И., Быченко С.М., Кичерова О.А. и др. Роль окислительного стресса в механизмах формирования демиелинизирующего процесса при рассеянном склерозе. *Неврологический вестник*. 2006;38(3-4):40-45.
6. Молчанова Ж.И., Соколова А.А., Кичерова О.А. Депрессивные нарушения при рассеянном склерозе в популяции больных, проживающих в ХМАО-Югра. *Медицинская наука и образование Урала*. 2009;10:2-1 (58):24-25.
7. Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., Соколова А.А. Взаимосвязь системы антирадикальной защиты с состоянием эмоциональной сферы больных рассеянным склерозом. *Академический журнал Западной Сибири*. 2016;12(5):55-57.



8. Тенина О.А., Кичерова О.А., Быченко С.М. и др. Роль оксида азота и некоторых механизмов антирадикальной защиты в формировании клинических проявлений рассеянного склероза. *Медицинская наука и образование Урала*. 2009;10;2-1(58):33-35.
9. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Дурова М.В., Ревнивых М.Ю. Структурно-функциональная перестройка клеточных мембран в патогенезе рассеянного склероза. *Тюменский медицинский журнал*. 2017;19 (1):49-53.
10. Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment. *CNS Drugs*. 2018 Feb; 32(2):117-133.
11. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Соколова А.А. Влияние глатирамера ацетата на патогенетические механизмы ремиттирующей формы рассеянного склероза. *Академический журнал Западной Сибири*. 2015;11;6(61):51-53.
12. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Вербих Т.Э., Деева М.В., Макарова Д.В. Особенности депрессивных нарушений у больных с различными формами рассеянного склероза. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;3:116.
13. Шмидт Т.Е. Эпидемиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика рассеянного склероза и оптикомиелита. *Неврологический журнал*. 2015;20 (1):49-56.
14. Доян Ю.И., Сидорова Ю.К., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Биохимический и клинический взгляд на нейротрофический фактор мозга (BDNF). *Медицинская наука и образование Урала*. 2018;19;1(93):165-169.
15. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Прилепская О.А. *Пропедевтика нервных болезней*. Учебник для студентов медицинских вузов. Тюмень, 2016.
16. Сорокина О.Ю., Волель Б.А. Подходы к терапии депрессий в клинической практике. *Медицинский совет*. 2018;1:118-122.
17. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Кравцов Ю.И. Многообразие клинических проявлений рассеянного склероза (с анализом собственного клинического наблюдения). *Уральский медицинский журнал*. 2018;11(166):38-42.
18. Резникова Т.Н., Селиверстова Н.А., Федоряка Д.А. О значении осознанных и неосознанных эмоциональных процессов при рассеянном склерозе. *Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова*. 2017;9(3): 53-58.
19. Горбачевский А.В., Доян Ю.И., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Бимусинова М.Т. Использование шкал и опросников в неврологии и нейрореабилитации для оценки двигательных и чувствительных нарушений. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;4:33-36.
20. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Демиелинизирующие заболевания: современные стратегии постановки диагноза достоверного рассеянного склероза (обзор литературы). *Медицинская наука и образование Урала*. 2019;20;4 (100):186-192.
21. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Доян Ю.И., Рейхерт Л.В. Патогенетические основы ремиелинизации при рассеянном склерозе. *Академический журнал Западной Сибири*. 2018;14(1):47-48.
22. Li H, Hu F, Zhang Y, Li K. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *J Neurol*. 2020;267(12):3489-3498.
23. Гриднев М.А., Шутеева Е.Ю., Логачева Е.А., Шутеева Т.В. *Современные подходы к коррекции тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с рассеянным склерозом*. ФГБОУ ВО «Курский ГМУ» МЗ РФ, 2019.
24. Доян Ю.И., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Граф Л.В. Комплаентность терапии как основная дефиниция успеха лечения: определение понятия и способы оценки. *Академический журнал Западной Сибири*. 2021;17(4):5-7.
25. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Бимусинова М.Т. Современные методы лечения рассеянного склероза: краткий обзор. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(24):22-25.
26. Głównyński P, Włachut M, Zajac M, Badura Brzoza KA. Psychiatric disorders in the course of multiple sclerosis. *Wiad Lek*. 2020;73(8):1780-1784. PMID: 33055351



27. Morris G, Reiche EMV, Murru A, Carvalho AF, Maes M, Berk M, Puri BK. Multiple Immune-Inflammatory and Oxidative and Nitrosative Stress Pathways Explain the Frequent Presence of Depression in Multiple Sclerosis. *Mol Neurobiol.* 2018 Aug; 55(8):6282-6306.
28. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Когнитивные нарушения при различных вариантах течения рассеянного склероза. *Академический журнал Западной Сибири.* 2016;12(1):88-90.
29. Хомячук А.А., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Пантелеева Н.Н. Постинсультная депрессия: современные представления (обзор литературы). *Тюменский медицинский журнал.* 2023;25;2(87):46-49.
30. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Замятина Е.А. Клинико-патогенетическое обоснование применения копаксона у больных рассеянным склерозом. *Неврологический журнал.* 2006;11(5):33-36.
31. Кравцов Ю.И., Кичерова О.А. Мембранопротекторное действие глатирамера ацетата при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(3):69-71.
32. Соколова А.А., Анищенко Л.И., Вашкулатова Э.А. и др. Опыт применения финголимода у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. *Научный форум. Сибирь.* 2017;3 (1):74-76.
33. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Быченко С.М., Соколова А.А. Место копаксона в терапии пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза. *Бюллетень сибирской медицины.* 2008;7(3):104-108.
34. Зотов П.Б., Аксельров М.А., Аксельров П.М. и др. «Качество жизни» в клинической практике. Монография. Тюмень: Вектор Бук;2022:352.
35. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Роль окислительного стресса в патогенезе неврологических заболеваний. *Медицинская наука и образование Урала.* 2019;20;2 (98):192-195.
36. Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., Ахметьянов М.А. Связанное со здоровьем качество жизни в неврологической практике. *Академический журнал Западной Сибири.* 2022;18(3):25-34.
37. Зотов П.Б., Любов Е.Б., Скрябин Е.Г., Гарагашева Е.П. Качество жизни в клинической практике. *Девиянтология.* 2022;6(2):48-56. DOI: 10.32878/devi.22-6-02(11)-48-56
38. Гурьянова Е.А., Кирьянова В.В. Эффективность функциональной стимуляции при рассеянном склерозе (обзор литературы). *Вестник восстановительной медицины.* 2020;5(99):107-119.
39. Рейхерт Л.И., Кичерова О.А. Прогнозирование суицидального риска у пациентов с рассеянным склерозом. *Академический журнал Западной Сибири.* 2021;17 (1):40-43.
40. Зотов П.Б., Любов Е.Б., Фёдоров Н.М., Бычков В.Г., Фадеева А.И., Гарагашев Г.Г., Коровин К.В. Хроническая боль среди факторов суицидального риска. *Суицидология.* 2019;10(2):99-115. DOI: 10.32878/suiciderus.19-10-02(35)-99-115
41. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Активность системы антиоксидантной защиты при рассеянном склерозе. *Тюменский медицинский журнал.* 2017;19(2):44-48.
42. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Механизмы формирования патологического процесса при рассеянном склерозе и способы их коррекции. *Медицинская наука и образование Урала.* 2017;18;2 (90):147-150.

REFERENCES

1. *Rasseyanniy skleroz. Klinicheskie rekomendatsii* [Multiple sclerosis. Clinical Guidelines], Moscow, 2020. (in Russ.)
2. Kravtsov Yu., Kicherova O. (2012). [Current Trends in the Clinical Course of Multiple Sclerosis (a 10-Year Prospective Study)] in *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education], № 6, p. 223. (in Russ.)
3. Shmidt T.E., Yakhno N.N. (2017). *Rasseyanniy skleroz. Rukovodstvo dlya vrachei. 3-e izd* [Multiple sclerosis. A Guide for Doctors. 3rd ed.], Moscow. MEDpressinform Publ. (in Russ.)
4. *Materialy 4-go Vserossiiskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem «Rasseyanniy skleroz i drugie demieliniziruyushchie zabolevaniya» (Nizhnii Novgorod 24-26 sentyabrya 2020 g.)* [Proceedings of the 4th All-Russian Congress with International Participation «Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases» (Nizhny Novgorod, September 24-26, 2020)] in *Zhurnal neurologii i psikiatrii im.*



- S.S. Korsakova. *Spetsvypuski* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special Issues], № 120(7-2), pp. 107-166. (in Russ.)
5. Reikher L.I., Bychenko S.M., Kicherova O.A. et al. (2006). [The Role of Oxidative Stress in the Mechanisms of Demyelinating Process Formation in Multiple Sclerosis] in *Nevrologicheskii vestnik* [Neurological Bulletin], № 38(3-4), pp. 40-45. (in Russ.)
 6. Molchanova Zh.I., Sokolova A.A., Kicherova O.A. (2009). [Depressive Disorders in Multiple Sclerosis in the Population of Patients Living in the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Yugra] in *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala* [Medical Science and Education of the Urals], № 10:2-1 (58), pp. 24-25. (in Russ.)
 7. Reikher L.I., Kicherova O.A., Sokolova A.A. (2016). [The Relationship of the Antiradical Defense System with the State of the Emotional Sphere in Multiple Sclerosis Patients] in *Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri* [Academic Journal of Western Siberia], № 12(5), pp. 55-57. (in Russ., abstract in Eng.)
 8. Tenina O.A., Kicherova O.A., Bychenko S.M. et al. (2009). [The Role of Nitric Oxide and Some Antiradical Defense Mechanisms in the Formation of Clinical Manifestations of Multiple Sclerosis] in *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala* [Medical Science and Education of the Urals], № 10;2-1(58), pp. 33-35. (in Russ.)
 9. Kicherova O.A., Reikher L.I., Durova M.V., Revnivykh M.Yu. (2017). [Structural and Functional Rearrangement of Cell Membranes in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis] in *Tyumenskii meditsinskii zhurnal* [Tyumen Medical Journal], № 19 (1), pp. 49-53. (in Russ., abstract in Eng.)
 10. Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment. *CNS Drugs*. 2018 Feb; 32(2):117-133.
 11. Kicherova O.A., Reikher L.I., Sokolova A.A. (2015). [Effect of Glatiramer Acetate on the Pathogenic Mechanisms in the Relapsing Form of Multiple Sclerosis] in *Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri* [Academic Journal of Western Siberia], № 11;6(61), pp. 51-53. (in Russ., abstract in Eng.)
 12. Kicherova O.A., Reikher L.I., Verbakh T.E., Deeva M.V., Makarova D.V. (2022). [Features of Depressive Disorders in Patients with Various Forms of Multiple Sclerosis] in *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education], № 3, p. 116. (in Russ., abstract in Eng.)
 13. Shmidt T.E. (2015). [Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis and Opticomyelitis] in *Nevrologicheskii zhurnal* [Journal of Neurology], № 20 (1), pp. 49-56. (in Russ., abstract in Eng.)
 14. Doyan Yu.I., Sidorova Yu.K., Kicherova O.A., Reikher L.I. (2018). [A Biochemical and Clinical View of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)] in *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala* [Medical Science and Education of the Urals], № 19;1(93), pp. 165-169. (in Russ., abstract in Eng.)
 15. Kicherova O.A., Reikher L.I., Prilepskaya O.A. (2016). *Propedevtika nervnykh boleznei. Uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov* [Propaedeutics of Nervous Diseases. Study Guide for Medical Students]. Tyumen. (in Russ.)
 16. Sorokina O.Yu., Volel' B.A. (2018). [Approaches to Depression Therapy in Clinical Practice] in *Meditsinskii sovet* [Medical Council], №1, pp. 118-122. (in Russ., abstract in Eng.)
 17. Kicherova O.A., Reikher L.I., Kravtsov Yu.I. (2018). [Variety of Clinical Manifestations of Multiple Sclerosis (with Analysis of Own Clinical Observation)] in *Ural'skii meditsinskii zhurnal* [Ural Medical Journal], № 11(166), pp. 38-42. (in Russ., abstract in Eng.)
 18. Reznikova T.N., Seliverstova N.A., Fedoryaka D.A. (2017). [On the Importance of Conscious and Unconscious Emotional Processes in Multiple Sclerosis] in *Vestnik SZGMU im. I.I. Mechnikova* [Bulletin of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov], № 9(3), pp. 53-58. (in Russ., abstract in Eng.)
 19. Gorbachevskii A.V., Doyan Yu.I., Kicherova O.A., Reikher L.I., Bimusinova M.T. (2023). [The Use of Scales and Questionnaires in Neurology and Neurorehabilitation to Assess Motor and Sensory Disorders] in *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education], № 4, pp. 33-36. (in Russ., abstract in Eng.)



20. Kicherova O.A., Reikher L.I. (2019). [Demyelinating Diseases: Modern Strategies for Diagnosing Reliable Multiple Sclerosis (Literature Review)] in *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala* [Medical Science and Education of the Urals], № 20;4 100), pp. 186-192. (in Russ., abstract in Eng.)
21. Kicherova O.A., Reikher L.I., Doyan Yu.I., Reikher L.V. (2018). [Pathogenetic Basis of Remyelination in Multiple Sclerosis] in *Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri* [Academic Journal of Western Siberia], № 14(1), pp. 47-48. (in Russ., abstract in Eng.)
22. Li H, Hu F, Zhang Y, Li K. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *J Neurol.* 2020;267(12):3489-3498.
23. Gridnev M.A., Shuteeva E.Yu., Logacheva E.A., Shuteeva T.V. (2019). *Sovremennye podkhody k korrektsii trevozhno-depressivnykh rasstroistv u patsientov s rasseyannym sklerozom* [Modern Approaches to the Correction of Anxiety and Depressive Disorders in Patients with Multiple Sclerosis]. FSBEI of HE «Kursk State Medical University» under the Health Ministry of the RF Publ. (in Russ.)
24. Doyan Yu.I., Kicherova O.A., Reikher L.I., Graf L.V. (2021). [Therapy Compliance as the Main Definition of Treatment Success: Definition of the Concept and Methods of Assessment] in *Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri* [Academic Journal of Western Siberia], № 17(4), pp. 5-7. (in Russ., abstract in Eng.)
25. Kicherova O.A., Reikher L.I., Bimusinova M.T. (2023). [Modern Multiple Sclerosis Treatments: A Brief Overview] in *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective Pharmacotherapy], № 19(24), pp. 22-25. (in Russ., abstract in Eng.)
26. Głównyński P, Błachut M, Zając M, Badura Brzoza KA. Psychiatric disorders in the course of multiple sclerosis. *Wiad Lek.* 2020;73(8):1780-1784. PMID: 33055351
27. Morris G, Reiche EMV, Murr A, Carvalho AF, Maes M, Berk M, Puri BK. Multiple Immune-Inflammatory and Oxidative and Nitrosative Stress Pathways Explain the Frequent Presence of Depression in Multiple Sclerosis. *Mol Neurobiol.* 2018 Aug; 55(8):6282-6306.
28. Kicherova O.A., Reikher L.I. (2016). [Cognitive Impairments in Different Variants of Multiple Sclerosis] in *Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri* [Academic Journal of Western Siberia], № 12(1), pp. 88-90. (in Russ., abstract in Eng.)
29. Khomyachuk A.A., Kicherova O.A., Reikher L.I., Panteleeva N.N. (2023). [Post-Stroke Depression: Current Views (Literature Review)] in *Tyumenskii meditsinskii zhurnal* [Tyumen Medical Journal], № 25;2(87), pp. 46-49. (in Russ., abstract in Eng.)
30. Kicherova O.A., Reikher L.I., Zamyatina E.A. (2006). [Clinical and Pathogenetic Substantiation for the Use of Copaxone in Patients with Multiple Sclerosis] in *Nevrologicheskii zhurnal* [Journal of Neurology], № 11(5), pp. 33-36. (in Russ., abstract in Eng.)
31. Kravtsov Yu.I., Kicherova O.A. (2013). [Membrane-Protective Effect of Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis] in *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], № 113(3), pp. 69-71. (in Russ., abstract in Eng.)
32. Sokolova A.A., Anishchenko L.I., Vashkulatova E.A. et al. (2017). [Experience with Fingolimod in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis] in *Nauchnyi forum. Sibir'* [Scientific Forum. Siberia], № 3 (1), pp. 74-76. (in Russ., abstract in Eng.)
33. Kicherova O.A., Reikher L.I., Bychenko S.M., Sokolova A.A. (2008). [The Place of Copaxone in the Treatment of Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis] in *Byulleten' sibirskoi meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine], № 7(3), pp. 104-108. (in Russ.)
34. Zotov P.B., Aksel'rov M.A., Aksel'rov P.M. et al. (2022). «Kachestvo zhizni» v klinicheskoi praktike [Quality of Life" in Clinical Practice]. Tyumen, Vektor Buk Publ. 352 p. (in Russ.)
35. Kicherova O.A., Reikher L.I. (2019). [The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Neurological Diseases] in *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala* [Medical Science and Education of the Urals], № 20;2 (98), pp. 192-195. (in Russ., abstract in Eng.)
36. Reikher L.I., Kicherova O.A., Akhmet'yanov M.A. (2022). [Health-Related Quality of Life in Neurological Practice] in *Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri* [Academic Journal of Western Siberia], № 18(3), pp. 25-34. (in Russ., abstract in Eng.)



37. Zotov P.B., Lyubov E.B., Skryabin E.G., Garagasheva E.P. (2022). [Quality of Life in Clinical Practice] in *Deviantologiya* [Deviantology], № 6(2), pp. 48-56. DOI: 10.32878/devi.22-6-02(11)-48-56 (in Russ., abstract in Eng.)
38. Gur'yanova E.A., Kir'yanova V.V. (2020). [Efficacy of Functional Stimulation in Multiple Sclerosis (Literature Review)] in *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny* [Bulletin of Rehabilitation Medicine], №5(99), pp. 107-119. (in Russ., abstract in Eng.)
39. Reikhert L.I., Kicherova O.A. (2021). [Prognosis of Suicidal Risk in Patients with Multiple Sclerosis] in *Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri* [Academic Journal of Western Siberia], № 17 (1):40-43. (in Russ., abstract in Eng.)
40. Zotov P.B., Lyubov E.B., Fedorov N.M., Bychkov V.G., Fadeeva A.I., Garagashev G.G., Korovin K.V. (2019). [Chronic Pain Among Suicide Risk Factors] in *Suitsidologiya* [Suicidology], № 10(2), pp. 99-115. DOI: 10.32878/suiciderus.19-10-02(35)-99-115 (in Russ., abstract in Eng.)
41. Kicherova O.A., Reikhert L.I. (2017). [Activity of the Antioxidant Defense System in Multiple Sclerosis] in *Tyumenskii meditsinskii zhurnal* [Tyumen Medical Journal], № 19(2), pp. 44-48. (in Russ., abstract in Eng.)
42. Kicherova O.A., Reikhert L.I. (2017). [Mechanisms of the Pathological Process Formation in Multiple Sclerosis and Ways to Correct Them] in *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala* [Medical Science and Education of the Urals], №18;2 (90), pp. 147-150. (in Russ., abstract in Eng.)



DOI 10.25589/GIDUV.2024.22.73.004

УДК 616.89-008.441.42-07

© Орлов Ф.В., Куликова Н.Д., Голенков А.В., 2024

Поступила 14.01.2024 г.

Ф.В. ОРЛОВ¹, Н.Д. КУЛИКОВА¹, А.В. ГОЛЕНКОВ^{1,2}

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НЕРВНОЙ АНОРЕКСИИ

¹Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова,

²Институт усовершенствования врачей, Чебоксары

Орлов Федор Витальевич

доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», кандидат медицинских наук

Куликова Нина Дмитриевна

ординатор кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Голенков Андрей Васильевич

проректор по научной работе ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, доктор медицинских наук, профессор

Адрес для переписки:

428018, Чувашская Республика, г. Чебоксары, ул. М. Сеспеля, д. 27

Тел.: +7 905 197 35 25

E-mail: golenkovav@inbox.ru

F.V. ORLOV¹, N.D. KULIKOVA¹, A.V. GOLENKOV^{1,2}

DIFFICULTIES IN DIAGNOSING ANOREXIA NERVOSA

¹I.N. Ulianov Chuvash State University,

²Postgraduate Doctors' Training Institute, Cheboksary

Orlov Fyodor Vitalievich

Assistant Professor At Psychiatry, Medical Psychology and Neurology Department at the FSBEI of HE «I.N. Ulianov Chuvash State University», PhD in Medical Sciences

Kulikova Nina Dmitrievna

resident of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology Department at FSBEI of HE «I.N. Ulianov Chuvash State University»

Golenkov Andrey Vasilyevich

Vice Rector for Research at SAI of SPE «Postgraduate Doctors' Training Institute» under the Public Health Ministry of Chuvashia, Dr. Habil. in Medical Sciences, Professor

Address for correspondence:

428018, 27, M. Sespel Str., Cheboksary, the Chuvash Republic

Tel.: +7 905 197 35 25

E-mail: golenkovav@inbox.ru



В статье обобщены опубликованные в научной литературе данные о причинах развития, социокультурных, биологических, психологических и личностных факторах нервной анорексии (НА), клинической динамике, ее исходах, вариантах и методах оказания медицинской и психологической помощи. Приводится анализ труднодиагностируемого, начавшегося в подростковом возрасте, клинического случая с тяжелой степенью выраженности НА в стадии кахексии с критическим ИМТ – 11 кг/м² и рецидивом заболевания, приведшим к повторной госпитализации.

Сложности диагностики НА связаны со снижением либо полным отсутствием осознания болезни, с наличием сопутствующей соматоэндокринной и коморбидной психической патологии. Исходы НА зависят от клинической динамики, комплекса оказываемой медицинской помощи. В силу недостаточного объема и неэффективности проводимых лечебных мер возможно неблагоприятное с переходом в хроническое течение заболевания. Обосновывается необходимость информирования врачей общей практики и родителей подростков об основных симптомах НА с целью своевременного направления таких больных для получения психологической, психотерапевтической и психиатрической помощи.

Ключевые слова: *расстройство пищевого поведения, нервная анорексия, трудности диагностики, лечение.*

The article summarizes the data published in the scientific literature on the causes of development, socio-cultural, biological, psychological and personal factors of anorexia nervosa (AN), its clinical dynamics, outcomes, variants and methods of rendering medical and psychological care. The article presents the analysis of a difficult-to-diagnose clinical case, which began in adolescence, with a high-degree an intensity at the stage of cachexia with a critical BMI of 11 kg/m² and a relapse of the disease, which resulted in re-hospitalization.

The difficulties of AN diagnosis are associated with a decrease or completely lacking awareness of the disease, with the presence of concomitant somatoendocrine and comorbid mental pathology. The outcomes of AN depend on the clinical dynamics and the complex of medical care provided. Due to insufficient scope and ineffectiveness of the therapeutic measures carried out, an unfavorable transition to a chronic course of the disease is possible. The article authors substantiate the need to inform general practitioners and parents of adolescents about the main symptoms of AN in order to timely refer such patients for psychological, psychotherapeutic and psychiatric care.

Keywords: *eating disorder, anorexia nervosa, diagnostic difficulties, treatment.*

Введение. Нервная анорексия (НА) является расстройством пищевого поведения, основным проявлением которого является значительная потеря веса, может сопровождаться множеством соматических нарушений и осложнений. Летальность при НА достаточно высокая (5-18%) и обусловлена соматическими осложнениями, прежде всего нарушениями сердечной деятельности и самоубийством [1, 2]. НА коморбидна со многими психическими расстройствами (ПР). Дисморфофобия относится к ПР, повышающим риск возникновения суицидальных мыслей. У молодых людей в возрасте 15-24 лет, страдающих НА, риск смертельного исхода в 10 раз выше, чем у их сверстников [3, 4].

В последние десятилетия отмечается увеличение распространенности НА во всех странах мира. Подавляющее число (90%) больных составляют девочки и молодые женщины от 12 до 24 лет. Среди женщин распространенность НА составляет 1,2-2,2%. Они страдают НА в 10 раз чаще мужчин в соотношении 1:10 [5]. Показатели распространенности НА могут быть



выше, поскольку пациенты часто скрывают свое состояние, отрицают болезнь, обращаются за медицинской помощью в далеко зашедших случаях заболевания. Кроме того, на показатель распространенности НА влияют первичное обращение пациентов к врачам общего профиля и лечение в стационарах соматического профиля, где выставляется диагноз соматического заболевания, часто без указания расстройства пищевого поведения или НА остается недиагностированной [6]. НА вызывает большие диагностические трудности. При своевременной правильной диагностике НА и адекватной терапевтической тактике может быть получен положительный лечебный эффект [7-10]. Остаются недостаточно изученными многие вопросы диагностики, лечения НА, представляют интерес для исследований и служат предметом дискуссии [2-5].

Цели – обобщение опубликованных в научной литературе данных о проблемах развития НА, сложностях диагностики, клинической динамике, исходах НА, рассмотрение варианта НА на манифестной стадии развития, тяжелой степени с соматическими и психическими осложнениями, представляющими значительные диагностические трудности.

Материалы и методы. Приводится наблюдаемый нами случай НА с критическим индексом массы тела (ИМТ), диагностированной в соответствии с критериями по МКБ-10 [11]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в зависимости от величины ИМТ выделяют начальный уровень опасности НА с ИМТ > 17 кг/м², умеренный – ИМТ = 16-16,99 кг/м², тяжелый – ИМТ = 15-15,99 кг/м², критический – ИМТ < 15 кг/м². ИМТ в норме составляет 18,5-25 кг/м². Сниженный вес с ИМТ < 15 кг/м² является важным прогностическим фактором в связи с высоким риском возникновения соматических осложнений и смертности [12].

В терапевтических и прогностических целях целесообразно оценить клиническую динамику, тип течения и рецидивы заболевания с определением стадии НА: 1-я ст. – инициальная, 2-я ст. – активной коррекции, 3-я ст. – кахексии, 4-я ст. – редукции синдрома НА [1, 10].

На инициальной стадии НА важным является выявление трудно корригируемых дисфункциональных мыслей и убеждений, определение особенностей эмоциональной сферы, оценка личностного функционирования, что позволяет проводить адекватную терапию с учетом патогенетических звеньев механизма развития болезни [7, 9].

Об улучшении состояния при НА свидетельствуют прежде всего нормализация веса и показателя ИМТ, изменение пищевого поведения в сторону расширения списка пищевых продуктов в рационе питания, отказ от очистительных процедур и физической нагрузки, направленной на похудание, восстановление менструального цикла. В случае поддержания нормального веса и прекращения поведения, направленного на снижение веса в течение одного года, можно говорить о полной ремиссии независимо от проводимого лечения (т.е. после прекращения интенсивной терапии). Частичная ремиссия подразумевается, когда один из симптомов не проявлялся в течение длительного периода, а 2-3 по-прежнему присутствуют [10].

Результаты и обсуждение. Термин «нервная анорексия» был предложен и использован в 1873 г. английским врачом U. Gull [1]. В соответствии с МКБ-10 (F 50.0) НА – это расстройство пищевого поведения, проявляющееся снижением веса, которое вызывается и/или поддерживается преднамеренно самим пациентом [12].

Для достоверного диагноза требуются все следующие признаки:

1. Снижение веса как минимум на 15% или ИМТ ниже 17,5 кг/м², в препубертатном возрасте отсутствие прибавки веса.



2. Вес сбрасывается пациентом за счет отказа от пищи, вызывания рвоты, приема слабительных и мочегонных средств, чрезмерных физических нагрузок, использования средств, подавляющих аппетит.

3. Навязчивый и/или сверхценный страх перед ожирением.

4. У женщин наблюдается аменорея, а у мужчин – потеря полового влечения, снижение потенции.

5. В пубертатном периоде задерживается рост детей, у девочек – менструальная функция и не развиваются грудные железы, а у мальчиков – развитие половых органов.

Диагноз «НА» не ставится, если выявляются другие соматические заболевания, вызывающие снижение массы тела, а также при отсутствии одного из ключевых симптомов НА. В таких случаях рекомендуется ставить диагноз атипичной НА [11].

В МКБ-11 НА (6B80) относится к аномальному пищевому поведению, которое не может быть объяснено другими расстройствами, не соответствует возрасту и не является культурально приемлемым [7]. Снижение веса определяется исходя из роста, возраста, его обычного веса, что не связано с другими нарушениями и недоступностью еды. Пороговым является показатель ИМТ менее $18,5 \text{ кг/м}^2$ для взрослых и ИМТ по возрасту до 5-го перцентиля для детей и подростков. На НА также может указать быстрая потеря веса при условии соблюдения других диагностических требований. Снижение веса сопровождается устойчивым паттерном поведения, препятствующим восстановлению нормального веса, направленным на снижение потребления энергии при ограничении приема пищи или увеличение расхода энергии при чрезмерной физической нагрузке, связанное со страхом увеличения веса. Возможно очищающее поведение с вызыванием рвоты, злоупотреблением слабительными. Самооценка во многом определяется низким весом и соответствующей формой тела [12].

НА со значительно сниженным весом (6B80.0) соответствует всем требованиям для определения НА с ИМТ от $18,5 \text{ кг/м}^2$ до $14,0 \text{ кг/м}^2$ для взрослых или от 5-го до 0,3 перцентиля для ИМТ по возрасту у детей и подростков, с опасно сниженным весом (6B80.1) – с ИМТ менее $14,0 \text{ кг/м}^2$ у взрослых или менее 0,3 перцентиля у детей и подростков. Опасно сниженный вес при НА связан с высоким риском возникновения соматических осложнений и значительным увеличением смертности. В диагнозе указывается паттерн ограничения пищи или паттерн переедания-очищения. У лиц с НА (6B80.2) с нормальным весом в стадии восстановления диагноз следует сохранять до полной продолжительной ремиссии [11, 12].

По DSM-V [13] в качестве критериев диагноза «НА» учитываются ограничение потребления калорий, приводящее к снижению массы тела, неспособность набрать 85% веса от ожидаемого; чрезмерное влияние веса и фигуры на самооценку и отсутствие осознания опасности столь низкой массы тела; выраженный страх набрать вес, быть полным, упорное стремление похудеть даже при значительной худобе.

В DSM-V критерий отсутствия у девушек в процессе полового созревания трех последовательных менструальных циклов не применяется. Это связано с отсутствием различий в результатах по этому критерию [11, 12].

На инициальной стадии важным является выявление трудно корригируемых дисфункциональных мыслей и убеждений задолго до появления первых признаков анорексии. Идеи физического недостатка, недовольства своим телом, основанные прежде всего на высказыва-



ниях сверстников, родственников, приводят к выбору пищевого поведения, направленного на похудение. Манифестация НА начинается с контролирования приемов пищи и ограничений в еде, учета ее калорийности. В дальнейшем возможны полный отказ от пищи, как правило, в подростковом возрасте и намеренное голодание [1]. Для НА на этой стадии характерны наличие выраженного страха перед приемом еды и прибавки веса, отражения в зеркале (симптом зеркала). Пациенты с НА могут отмечать постоянное ощущение собственной полноты. Снижение либо полное отсутствие осознания болезни, отрицание больным проблемы отражает анозогнозическое отношение к болезни. Находят свое объяснение дроблению пищи на маленькие кусочки, приему еды стоя. Они проявляют интерес к разным диетам, кулинарным рецептам, приготовлению пищи. Происходят изменения в образе жизни, ограничивают общения с близкими, отказываются от встреч и праздничных столов, чрезмерных физических нагрузок вне дома [3-6].

Этиопатогенетические механизмы НА окончательно не установлены. Расстройство пищевого поведения при НА объясняется социальными, культурными, генетическими, биологическими, психологическими факторами [14]. По мнению зарубежных авторов, среди психологических факторов значительная роль отводится отклонению в воспитании, когда в семье главенствующую роль занимает деспотичная мать, а отказ от еды выступает формой протеста против нее. Когнитивные модели психотерапии НА объясняют развитие анорексии резко выраженными, с трудом корригируемыми дисфункциональными мыслями и убеждениями, требующими целенаправленного воздействия. Представляет интерес рассмотрение НА как типичной психосоматической патологии [2, 7, 8].

Формирование НА неразрывно связано с социокультурным влиянием и идеализацией худобы. Факторами риска НА выступают женский пол, подростковый возраст. На переходном этапе в период возрастного кризиса половое созревание сопровождается физическими и психологическими изменениями. Под наибольший риск попадают лица с детским ожирением [15].

Клинические наблюдения характеризуют лиц с НА как высокотревожных, импульсивных, эмоционально лабильных, как личностей с неустойчивой самооценкой, перфекционистов [2, 14].

Психологические, диетологические, соматические последствия анорексии требуют комплексного и междисциплинарного подхода к лечению [16-18].

Первый этап направлен на устранение гипотермии, гипогликемии, нарушений водно-электролитного баланса, стабилизацию сердечно-сосудистой системы и ликвидацию других тяжелых последствий недостаточности питания. Назначается лечебный стол с учетом состояния желудочно-кишечного тракта и выраженности соматических нарушений. Принимаются меры, направленные на нормализацию веса, предупреждение рецидива. Одновременно проводится терапия соматических и психических расстройств [1, 17, 19].

После восстановления жизненно важных функций и водно-электролитного баланса, подбора рационального питания, нормализации веса больной переводится на этап специфического лечения. По данным исследований, лекарственных средств, достоверно превосходящих плацебо, для лечения НА нет. Контролируемые исследования препаратов показали умеренно положительные результаты при применении амитриптилина. Однако эти результаты в других исследованиях были либо сомнительными, либо клинически незначимыми. Антиде-



прессанты были неэффективны, несмотря на депрессивную симптоматику, которая, скорее всего, явилась следствием острого недоедания и дефицита лептина, поскольку при наборе веса настроение выравнивалось [20]. Также не были получены клинически положительные результаты в контролируемых исследованиях кломипрамина, лития, тиотиксена, пимозиды, сульпирида и налоксона [6, 9].

Согласно международным исследованиям, наиболее перспективным препаратом для лечения пациентов с НА является оланзапин с начальной дозой 2,5 мг/сут. и увеличением этой дозы медленно до 5 мг или 10 мг/сут. По сравнению с плацебо результат в отношении прибавки веса был лучше от оланзапина [9]. Также при лечении НА может быть эффективен нейролептик арипипразол, который рекомендован для поддержания нормального веса и повышения эффектов психотерапии [10, 17, 18].

Успешность лечения во многом зависит от мотивации пациента [8]. Психотерапия направлена на коррекцию неадекватных эмоциональных реакций, форм поведения, нарушенной системы отношений. С целью коррекции нарушенного пищевого поведения с использованием альтернативных способов, замещающих анорексигенное поведение, проводится поведенческая психотерапия. При когнитивной психотерапии пациенты учатся регистрировать свои собственные мысли, находить связи между дисфункциональными мыслями, неправильным поведением и эмоциями, анализировать свои убеждения и проверять их правильность, постепенно видоизменять неверные представления с нахождением адекватных альтернативных мыслей [7, 8, 14]. Семейная психотерапия направлена на коррекцию нарушенных отношений в семье. Применяются методы рационально-эмотивной, телесно-ориентированной терапии, арттерапия и другие методы симптоматической и патогенетической психотерапии [7]. Продолжительность курсов психотерапии – от одного года для пациентов, которые восстановили свой нормальный вес, два года и более – при пониженной массе тела.

Таким образом, до настоящего времени нет однозначного взгляда на НА, применяются разные критерии в диагностических инструментах, остается спорным вопрос об уровне психической патологии при различных вариантах НА, что, безусловно, ведет к трудностям в диагностике. Адекватная трактовка нарушений пищевого поведения возможна с учетом социальных, психологических, биологических аспектов проблемы НА с использованием наряду с психиатрией данных когнитивной психологии, психосоматической медицины [15].

Приводим пример наблюдаемого нами клинического случая пациентки С., 19 лет, с НА стадии активной коррекции с переходом в стадию кахексии; тяжелой степени с критическим ИМТ 11 кг/м² с соматическими осложнениями с рецидивом заболевания, повторной госпитализацией.

Переведена в БУ «Республиканская психиатрическая больница» Минздрава Чувашии из хирургического отделения БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии (БУ «РКБ» Минздрава Чувашии), где находилась на лечении с 25.03.22 г. по 18.04.22 г. с диагнозом «Состояние после диагностической лапаротомии от 25.03.22 г. Кахексия тяжелой степени тяжести. Эрозивный эзофагит класс В по Лос-Анджелесской классификации. Недостаточность кардии 1-й степени. Очаговый неатрофический рефлюкс-гастрит. Воспалительная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, дуоденит. Желчнокаменная болезнь: хронический калькулезный холецистит».



Со слов матери, с осени 2021 г. начало отмечаться значительное снижение массы тела (вес снизился до 28,8 кг), вырывала съеденной пищей, заявляла, что «нет сил на обучение», падала в обморок, появились головные боли, общая слабость, стала эмоционально лабильной.

Анамнез жизни. Родилась и проживает в Чувашии. Наследственность по психическим заболеваниям отягощена: отец злоупотреблял алкоголем, покончил жизнь самоубийством путем отравления медикаментами неопределенной группы. Единственный ребенок в семье. Роды у матери в срок, самопроизвольные. Дородовых и послеродовых осложнений не было. В нервно-психическом и соматическом развитии не отставала. Посещала детское дошкольное учреждение, художественную школу. Училась в школе на «4» и «5». В поведении до 5-го класса была активной, общительной. После 5-го класса стала более замкнутой, имела свой узкий круг общения. Окончила 11 классов средней общеобразовательной школы, затем поступила в университет по специальности «Туризм», где обучается в данный момент на 1-м курсе. В последнее время отмечает сужение социального круга, сокращения количества друзей.

Анамнез заболевания. Со слов матери, впервые проявления заболевания возникли в 13 лет (2016), когда увидела себя на видео. Со слов самой пациентки, в средних классах школы она стала объектом насмешек по причине лишнего веса. Решила, что она очень полная и начала ограничивать себя в еде, потеряла в весе с 73 кг до 42 кг при росте 163 см (ИМТ=16 кг/м²). С момента начала похудения стремилась к снижению веса тела, избегала приема пищи, вызывала рвоту при «лишней» съеденной пище. Сформировалась сверхценная идея «не допустить ожирения». Наблюдались периоды булимии, когда не ела целые сутки и потом начинала много есть вплоть до обжорства, в последующем вызывала рвоту. Постепенно нарастала раздражительность, появлялись агрессивные вспышки по поводу набора веса. Периодически «крутилась у зеркала». Появились демонстративные суицидальные намерения (брала нож, засовывала в рот, заявляла, что не хочет жить из-за лишнего веса). Каталась по полу, нанося самоповреждения на теле, билась головой об стену и об пол. Конфликтовала с матерью, отчимом. По словам матери, настроение неустойчивое, но преимущественно подавленное. Самооценка снижена, отмечаются нарушения сна.

Первая госпитализация в психиатрическую больницу состоялась в 2020 г. – прошла стационарное лечение с диагнозом «Нервная анорексия». После выписки поддерживающую терапию не принимала, ссылаясь на угрозу набора лишнего веса на фоне приема нейрорептиков. Со слов матери, после выписки набрала вес до 50 кг. Текущее ухудшение соматического состояния с осени 2021 г. Имеются эндокринные нарушения – аменорея с ноября 2021 г. В марте 2022 г. после эпизода булимии начала жаловаться на острые боли в животе, в связи с чем была госпитализирована в центральную районную больницу в хирургическое отделение, где была проведена диагностическая лапаротомия 25.03.2022 г. Была доставлена санитарной авиацией в РКБ. Во время стационарного лечения пациентка категорически отказывалась от приема пищи, в связи с чем была консультирована врачом-психиатром с рекомендациями госпитализации в психиатрическую больницу.

Психический статус при поступлении: контакту доступна. Внешне выглядит опрятно, аккуратна. Соматически ослаблена. Походка временами шаткая. Пониженного питания. Ориентирована во всех сферах верно. Фон настроения снижен. Внутренне напряжена, тревожна. В своих переживаниях полностью не раскрывается, пытается скрыть свое поведение, связанное



с отказами от приема пищи. При более интенсивном опросе становилась негативно настроенной, отказывалась отвечать на заданные вопросы. На замечания в свой адрес раздражалась, повышала голос. При этом дефицит массы тела не признавала, сообщала, что она все кушает. Эгоистична, капризна. Требуется к себе повышенного внимания. Мышление абстрактно-логическое, замедленное на фоне медикаментозной терапии. Обманы восприятия отрицает, по поведению не обнаруживаются. Без агрессии и аутоагрессивных тенденций. Критика к своему состоянию недостаточная. Прием пищи осуществляется после уговоров.

Соматический статус при поступлении. Рост – 165 см, вес – 29,7 кг. ИМТ=11 кг/м². Астенического телосложения, пониженного питания. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, ссадина на левом веке, коленях, голенях, по срединной линии шов после лапаротомии, рана сухая. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные, артериальное давление 105/89 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 100 уд./мин, температура тела 34,2°C. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Симптомов раздражения брюшины нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус: без грубых нарушений и очаговой патологии.

В ходе стационарного лечения пациентка получала медикаментозное лечение (оланзапин, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, мirtазапин, лития карбонат, амитриптилин). В лечении сопутствующей соматической патологии использовались питательно-белковые смеси, витаминотерапия. Проводилась психотерапия, психологическая коррекция с медицинским психологом [8, 14, 19].

Ввиду резистентности к психофармакотерапии и стойкого отказа от приема пищи по решению комиссии врачей-психиатров были проведены 7 сеансов электросудорожной терапии с незначительным положительным эффектом [21].

За период стационарного лечения на фоне поддерживающей терапии не удавалось достичь стойкого положительного эффекта: наблюдались периоды булимии, когда пациентка переедала, после чего неоднократно вызывала рвоту. Пациентка расстройство пищевого поведения категорически отрицала, осознание болезни полностью отсутствовало, хотела выставить себя с положительной стороны. При перееданиях жаловалась на боли в животе, задержку стула. Неоднократно осматривалась терапевтом, реаниматологом. Оставалась навязчивой с вопросами о выписке, при этом в динамике отмечалось снижение массы тела. Была фиксирована на весе и постоянно интересовалась и просила измерять ей массу тела, при этом отказывалась от дополнительного питания, высказывая, что «я и так переедаю». Неоднократно отмечалось то, что при приеме пищи перекладывала еду другим пациенткам. При этом на замечания о необходимости приема пищи давала реакцию раздражения, начинала плакать, слезно просила дать ей еще шанс – «я буду кушать, выпишите меня, я же набираю вес, у меня есть положительная динамика». Искала сострадания со стороны лечащего врача.

Ввиду диагностических трудностей и отсутствия эффекта от лечения была представлена на телемедицинскую консультацию в ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» с целью уточнения диагноза и тактики ведения пациентки. Телемедицинская консультация, принимая во внимание особенности заболевания, манифестировавшего постепенно нарастающими ограничениями в рационе питания и значительной потерей массы



тела, отсутствие данных, указывающих на иные нарушения психики, подтверждает диагноз НА F50.0.

Таким образом, факторами риска развития НА явились женский пол, подростковый возраст. Началом развития анорексии у пациентки можно считать формирование трудно корригируемых дисфункциональных мыслей в связи с насмешками и комментариями одноклассников из-за лишнего веса в средних классах школы. Начальными симптомами НА явились излишняя озабоченность своим внешним видом, недовольство образом собственного тела, избыточной массой тела. В дальнейшем сформировались убеждения в собственной неполноценности и ущербности в связи с полнотой. Трудность диагностики на этом этапе была связана с диссимуляцией симптоматики самой пациенткой.

В признаки НА принято включать нарушения сна, депрессивность, необоснованный гнев, чувство обиды. Одной из особенностей, наблюдаемых у больных с НА, является изменение характера. Предшествует началу заболевания и играет важную роль в его развитии тревожное расстройство той или иной степени выраженности [19]. По тесту Смол в структуре личности отмечается пессимистичность, замкнутость, молчаливость, застенчивость. Отгороженность, уединенность отражают стремление избежать разочарования. Характерны реакции, сопровождающиеся чувством вины, гневом, направленным на себя, аутоагрессией, возможны суицидальные тенденции. Пониженная самооценка сочетается с постоянной внутренней напряженностью, тревогой, страхами. Эти симптомы требуют дифференцировки с пограничного уровня тревожными, депрессивными, личностными расстройствами [20]. Многие российские психиатры рассматривали НА как заболевание из круга пограничных психических расстройств, определяя ее как патологическую реакцию переходного подросткового периода (Лебединская К.С., Сухарева Г.Е., Ушаков Г.К. и др., 1958-1987), проявление известных невротозов (Кербиков О.В., Свядощ А.М., Личко А.Е., Семке В.Я., 1971-1988) или существование ее в динамике психопатий (Ганнушкин П.Б., Гиндикин В.Я., 1933-1967).

Динамическая изменчивость синдрома НА представляет трудности для диагностики. В некоторых случаях булимическая симптоматика, возникающая в течение 2-3 лет от начала НА, может являться определяющей в течение заболевания [18]. Дисморфофобия относится к психическим расстройствам, повышающим риск возникновения суицидальных мыслей [2]. В ситуациях острого суицидального риска, при необходимости быстрого устранения симптомов, при активном и повторном суицидальном поведении, у пациентов с тяжелыми состояниями, которые оказались невосприимчивы к психотропным лекарствам, обычно используется электросудорожная терапия [21]. Из-за резистентной фармакотерапии и суицидального поведения проведена электросудорожная терапия без особого эффекта. В литературе указывается, что электросудорожная терапия редко используется при НА, даже при наличии у пациента тяжелого депрессивного расстройства и суицидального поведения.

У пациентки определяется НА в стадии активной коррекции с переходом в стадию кахексии; тяжелой степени с критическим ИМТ 11 кг/м^2 с рецидивом заболевания, приводившим к повторной госпитализации, с соматическими осложнениями: состояние после диагностической лапаротомии от 25.03.2022 г.: Кахексия тяжелой степени тяжести. Эрозивный эзофагит класс В по Лос-Анджелесской классификации. Недостаточность кардии 1-й степени. Очаговый не-



атрофический рефлюкс-гастрит. Воспалительная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, дуоденит. Желчнокаменная болезнь: хронический калькулезный холецистит. Из-за этих соматических расстройств дифференциальный диагноз становится особенно трудным [10].

Появление сопутствующей патологии со стороны желудочно-кишечного тракта (запор, замедленная эвакуация желудочного содержимого, расширение желудка с возможным разрывом, хронический гастрит/гастродуоденит, синдром Маллори – Вейсса, кишечная непроходимость), аменорея, альгодисменорея, сердечная аритмия, брадикардия, постоянная слабость, мышечные спазмы, остеопороз разных органов и систем, наличие соматоэндокринных осложнений представляют значительную трудность в диагностике [13, 17]. В то же время надо помнить, что анорексия как синдром может наблюдаться при различных органических заболеваниях нервной системы, интоксикациях, инфекционных заболеваниях, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, диабете, опухоли гипоталамуса.

Существует амбивалентный взгляд на психические нарушения при НА: с одной стороны, описан коморбидный синдром НА при шизофрении, обсессивно-компульсивном, депрессивном, тревожном, связанном со стрессом расстройствах, злоупотреблении психоактивными веществами. С другой стороны, НА как самостоятельная болезнь, а психические расстройства представлены как осложнения [20].

В зарубежной литературе при исследовании нозологической природы НА относительно расстройств шизофренического спектра определяются разные варианты их соотношения. Ряд авторов описывают НА и шизофрению как самостоятельные, абсолютно разные заболевания, а в исследованиях других НА – это синдром анорексии в рамках расстройств шизофренического спектра. При этом расстройства шизофренического спектра могут развиваться после НА, особенно после набора веса; ремиссия при НА способствует развитию психотических эпизодов; наличие негативной симптоматики уменьшает тяжесть НА. Согласно обзору, проведенному французскими и бельгийскими психиатрами, НА коморбидна с шизофренией в 10% случаев, переходит в шизофрению в среднем от 1 до 4% случаев НА. Другие авторы утверждают, что вероятность риска развития шизофрении у людей с НА и у людей, не имеющих ПР, совпадает [3-5, 9, 10, 13].

Расстройство пищевого поведения может претерпевать изменения с течением времени. Исходы нервной анорексии, начавшейся в подростковом возрасте, зависят не только от клинической динамики самого расстройства, но и от вариантов оказания медицинской помощи, которые в некоторых случаях могут оказывать неблагоприятное влияние на течение заболевания [15]. Надо иметь в виду, что отсутствие полипрофессионального подхода к терапии, использование лекарственных средств, не имеющих доказательной базы в лечении НА, нарушение этапности оказания помощи приводят к хронификации НА, в некоторых случаях трансформируя данное расстройство и переводя его в другой клинический регистр.

Восстановление может занять несколько лет и связано с высоким риском развития других ПР, даже после восстановления (в основном аффективные расстройства, тревожные расстройства, обсессивно-компульсивные расстройства, наркологические заболевания). Болезнь отличается упорным рецидивирующим течением [10, 16, 17].

Заключение. НА – важная проблема современного общества. Данному расстройству пищевого поведения подвержены в основном лица подросткового и молодого возраста, т.е. лица



трудоспособного возраста. Нарушения восприятия собственного тела уже начинают отмечаться у детей раннего школьного возраста (6-7 лет), что может способствовать развитию НА.

Известно, что только ранняя диагностика может обеспечить эффективное лечение. Ранняя диагностика данного заболевания требует более тщательного сбора анамнеза, поскольку у больных отсутствует критика к своей болезни. Больные на протяжении всей болезни твердо убеждены, что они здоровы, несмотря даже на опасную потерю массы тела, наличие выраженных соматических осложнений.

Необходимо отметить, что существующие на данный момент в МКБ-10 диагностические критерии НА не являются достаточно специфичными, не учитывают уровень психических расстройств. Отсутствие единого взгляда на нозологическую природу НА приводит к трудностям в диагностике лиц с НА. Ввиду частых сопутствующих тяжелых соматоэндокринных нарушений, коморбидной психической патологии возникают трудности дифференциальной диагностики НА со многими соматическими и ПР. Прогноз НА напрямую зависит от своевременной диагностики осложнений.

Оценка на ранних этапах факторов риска, клинической динамики НА, особенностей эмоциональной сферы, личностного функционирования позволяет с учетом патологических механизмов выстроить адекватную комплексную терапию с участием многих специалистов, прежде всего диетолога, психотерапевта, гастроэнтеролога, а также кардиолога, гинеколога в зависимости от клинической симптоматики.

Психообразование врачей-педиатров и врачей общей практики, учителей, специалистов по социальной работе и социальных работников, родителей детей и подростков по вопросам расстройства пищевого поведения поможет раннему выявлению на начальных этапах и значительно сократит длительность периода от манифестации заболевания до этапа оказания квалифицированной помощи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коркина М.В., Цивилько М.А., Марилов В.В. *Нервная анорексия*. М.: Медицина, 1986:176.
2. Филоненко А.В., Голенков А.В., Филоненко В.А., Сергеева А.И., Зольников З.И. Суицидальное поведение при расстройствах пищевого поведения. *Девуантология*. 2023;7;1(12):6-48. DOI: 10.32878/devi.23-7-01(12)-36-48
3. Kjeldbjerg ML, Clausen L. Prevalence of binge-eating disorder among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2023 Apr;32(4):549-574. DOI: 10.1007/s00787-021-01850-2.
4. Martínez-González L, Fernández-Villa T, Molina AJ, Delgado-Rodríguez M, Martín V. Incidence of Anorexia Nervosa in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 28;17(11):3824. DOI: 10.3390/ijerph17113824
5. Keski-Rahkonen A, Hoek HW, Susser ES, Linna MS, Sihvola E, Raevuori A, Bulik CM, Kaprio J, Rissanen A. Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. *Am J Psychiatry*. 2007;164(8):1259-1265.
6. Голенков А.В. *Основы психиатрии: синдромы и психотропные средства*. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2019:104.
7. Grenon R, Carlucci S, Brugnera A, Schwartz D, Hammond N, Ivanova I, Mcquaid N, Proulx G, Tasca GA. Psychotherapy for eating disorders: A meta-analysis of direct comparisons. *Psychother Res*. 2019 Oct;29(7):833-845. DOI: 10.1080/10503307.2018.1489162



8. Орлов Ф.В., Николаев Е.Л. Основы психотерапии. Учебное пособие. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2016:192.
9. Han R, Bian Q, Chen H. Effectiveness of olanzapine in the treatment of anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* 2022 Feb; 12(2):e2498. DOI: 10.1002/brb3.2498.
10. Radunz M, Keegan E, Osenk I, Wade TD. Relationship between eating disorder duration and treatment outcome: Systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord.* 2020 Nov; 53(11):1761-1773. DOI: 10.1002/eat.23373
11. *Международная классификация болезней (10-й пересмотр)*. Классификация психических и поведенческих расстройств: Клиническое описание и указания по диагностике. Всемирная организация здравоохранения. СПб.: АДИС, 1994:300.
12. *МКБ-11*. Глава 06. Психические и поведенческие расстройства и нарушения нейропсихического развития. Статистическая классификация. М.: Университетская книга, 2021:432. DOI: 10.31453/kdu.ru.91304.0143
13. Ekeröth K, Clinton D, Norring C, Birgegård A. Clinical characteristics and distinctiveness of DSM-5 eating disorder diagnoses: findings from a large naturalistic clinical database. *J Eat Disord.* 2013;1:31. DOI: 10.1186/2050-2974-1-31
14. Орлов Ф.В., Голенков А.В., Иванова О.Ю. *Медицинская психология*. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2020:332.
15. Levine MP. Prevention of eating disorders: 2022 in review. *Eat Disord.* 2023 Mar-Apr;31(2):106-127. DOI: 10.1080/10640266.2023.2191476
16. Costandache GI, Munteanu O, Salaru A, Oroian B, Cozmin M. An overview of the treatment of eating disorders in adults and adolescents: pharmacology and psychotherapy. *Postep Psychiatr Neurol.* 2023 Mar;32(1):40-48. DOI: 10.5114/ppn.2023.127237
17. Franko DL, Tabri N, Keshaviah A, Murray HB, Herzog DB, Thomas JJ, Coniglio K, Keel PK, Eddy KT. Predictors of long-term recovery in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Data from a 22-year longitudinal study. *J Psychiatr Res.* 2018;1(96):183-188.
18. Fornaro M, Mondin AM, Billeci M, Fusco A, De Prisco M, Caiazza C, Micanti F, Calati R, Carvalho AF, de Bartolomeis A. Psychopharmacology of eating disorders: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord.* 2023 Oct 1;338: 526-545. DOI: 10.1016/j.jad.2023.06.068
19. Орлов Ф.В., Николаев Е.Л. Медико-психологическая помощь медсестры больным с пограничными психическими расстройствами. *Медицинская сестра.* 2007;1:11-12.
20. Boehm I, Flohr L, Steding J, Holzzapfel L, Seitz J, Roessner V, Ehrlich S. The Trajectory of Anhedonic and Depressive Symptoms in Anorexia Nervosa: A Longitudinal and Cross-Sectional Approach. *Eur Eat Disord Rev.* 2017;26(1):69-74.
21. Негода А.С., Рябинина А.С., Орлов Ф.В. Использование электросудорожной терапии для лечения психических расстройств на современном этапе развития психиатрии. *Acta Medica Eurasica.* 2019;4:27-36.

REFERENCES

1. Korkina MV, Tsvilko MA, Marilov VV. Anorexia nervosa Moscow: Medicine, 1986; 176 p. (in Russ.)
2. Filonenko AV, Golenkov AV, Filonenko VA, Sergeeva AI, Zolnikov ZI. Suicidal behavior in eating disorders. *Deviantology.* 2023; 7. 1(12): 36-48. DOI: 10.32878/devi.23-7-01(12)-36-48 (in Russ.)
3. Kjelldbjerg ML, Clausen L. Prevalence of binge-eating disorder among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2023 Apr;32(4):549-574. DOI:10.1007/s00787-021-01850-2
4. Martínez-González L, Fernández-Villa T, Molina AJ, Delgado-Rodríguez M, Martín V. Incidence of Anorexia Nervosa in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 May 28; 17(11):3824. DOI: 10.3390/ijerph17113824



5. Keski-Rahkonen A, Hoek HW, Susser ES, Linna MS, Sihvola E, Raevuori A, Bulik CM, Kaprio J, Rissanen A. Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. *Am J Psychiatry*. 2007; 164,8:1259-1265.
6. Golenkov A.V. Fundamentals of psychiatry: syndromes and psychotropic drugs. Cheboksary: Chuvash University, 2019; 104 p. (in Russ.)
7. Grenon R, Carlucci S, Brugnera A, Schwartz D, Hammond N, Ivanova I, Mcquaid N, Proulx G, Tasca GA. Psychotherapy for eating disorders: A meta-analysis of direct comparisons. *Psychother Res*. 2019 Oct;29(7):833-845. DOI: 10.1080/10503307.2018.1489162
8. Orlov FV, Nikolaev EL. Fundamentals of psychotherapy: textbook. allowance. Cheboksary: Chuvash University, 2016; 192 p. (in Russ.)
9. Han R, Bian Q, Chen H. Effectiveness of olanzapine in the treatment of anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. Feb 2022; 12(2):e2498. DOI: 10.1002/brb3.2498
10. Radunz M, Keegan E, Osenk I, Wade TD. Relationship between eating disorder duration and treatment outcome: Systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord*. 2020 Nov;53(11):1761-1773. DOI: 10.1002/eat.23373
11. World Health Organization. International Classification of Diseases (10th Revision): Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Description and Diagnostic Guidelines. Saint Petersburg: ADIS. 1994; 300 p. (in Russ.)
12. ICD-11. Chapter 06. Mental and behavioral disorders and neuropsychological development disorders. Statistical classification. Moscow: University book. 2021; 432 p. DOI: 10.31453/kdu.ru.91304.0143 (in Russ.)
13. Ekeröth K, Clinton D, Norring C, Birgegård A. Clinical characteristics and distinctiveness of DSM-5 eating disorder diagnoses: findings from a large naturalistic clinical database. *J Eat Disord*. 2013;1: 31. DOI: 10.1186/2050-2974-1-31
14. Orlov FV, Golenkov AV, Ivanova OYu. Medical psychology. Cheboksary, 2020; 332 p. (in Russ.)
15. Levine MP. Prevention of eating disorders: 2022 in review. *Eat Discord*. 2023 Mar-Apr;31(2):106-127. DOI: 10.1080/10640266.2023.2191476
16. Costandache GI, Munteanu O, Salaru A, Oroian B, Cozmin M. An overview of the treatment of eating disorders in adults and adolescents: pharmacology and psychotherapy. *Postep Psychiatr Neurol*. 2023 Mar;32(1):40-48. DOI: 10.5114/ppn.2023.127237
17. Franko DL, Tabri N, Keshaviah A, Murray HB, Herzog DB, Thomas JJ, Coniglio K, Keel PK, Eddy KT. Predictors of long-term recovery in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Data from a 22-year longitudinal study. *J Psychiatr Res*. 2018;1(96):183-188.
18. Fornaro M, Mondin AM, Billeci M, Fusco A, De Prisco M, Caiazza C, Micaniti F, Calati R, Carvalho AF, de Bartolomeis A. Psychopharmacology of eating disorders: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2023 Oct 1;338: 526-545. DOI: 10.1016/j.jad.2023.06.068
19. Orlov FV, Nikolaev EL. Medical and psychological assistance of nurses to patients with borderline mental disorders. *Nurse (Medical sister)*. 2007;1:11-12. (in Russ.)
20. Boehm I, Flohr L, Steding J, Holzappel L, Seitz J, Roessner V, Ehrlich S. The Trajectory of Anhedonic and Depressive Symptoms in Anorexia Nervosa: A Longitudinal and Cross-Sectional Approach. *Eur Eat Disord Rev*. 2017;26(1):69-74.
21. Negoda AS, Ryabinina AS, Orlov FV. The use of electroconvulsive therapy for the treatment of mental disorders at the current stage of development of psychiatry. *Acta Medica Eurasica*. 2019;4:27-36. (in Russ.)



DOI 10.25589/GIDUV.2024.91.51.001

УДК 617.318+616.089

© Коллектив авторов, 2024

Поступила 09.01.2024 г.

**А.Н. ЭРИСТОВ¹, Д.Х. АБДУЛЛИНА²,
В.Н. ФЕДОРОВ¹, О.И. УГЛЕВ¹, А.А. ПОЛЬКОВА³**

ОПЫТ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВЫРАЖЕННОЙ ВАЛЬГУСНОЙ ДЕФОРМАЦИИ III СТЕПЕНИ I ПАЛЬЦА ЛЕВОЙ СТОПЫ

¹Республиканская клиническая больница,

²Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары,

³Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

Эристов Алексей Николаевич

врач травматолог-ортопед отделения травматологии и ортопедии БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии

Абдуллина Диляра Хамитовна

врач-ординатор по специальности «Травматология и ортопедия» ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Федоров Владимир Николаевич

врач травматолог-ортопед отделения травматологии и ортопедии БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии

Углев Олег Иванович

заведующий отделением травматологии и ортопедии БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии

Полькова Анна Андреевна

студентка 5-го курса ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Адрес для переписки:

428015, Чувашская Республика, г. Чебоксары, Московский пр., д. 9

Тел.: +7 908 846 88 46

E-mail: alik767@mail.ru

**A.N. ERISTOV¹, D.Kh. ABDULLINA²,
V.N. FEDOROV¹, O.I. UGLEV¹, A.A. POLKOVA³**

EXPERIENCE OF OPERATIVE THERAPY FOR PATIENTS WITH SEVERE III DEGREE HALLUX VALGUS

¹Republican Clinical Hospital,

²I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary,

³Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

Eristov Alexey Nikolaevich

traumatologist-orthopedist of Traumatology and Orthopedics Department at the BI «Republican Clinical Hospital» under the Public Health Ministry of Chuvashia

**Abdullina Dilyara Khamitovna**

resident in the specialty «Traumatology and Orthopedics» at FSBEI of HE «I.N. Ulianov Chuvash State University»

Fedorov Vladimir Nikolaevich

traumatologist-orthopedist of Traumatology and Orthopedics Department at the BI «Republican Clinical Hospital» under the Public Health Ministry of Chuvashia

Uglev Oleg Ivanovich

Head of Traumatology and Orthopedics Department of the BI «Republican Clinical Hospital» under the Public Health Ministry of Chuvashia

Polkova Anna Andreevna

5th year student of the FSAEI of HE «Kazan (Volga Region) Federal University»

Address for correspondence:

428015, 9, Moskovsky Pr., Cheboksary, the Chuvash Republic

Tel.: +7 908 846 88 46

E-mail: alikh767@mail.ru

В статье приведен клинический пример лечения пациента с вальгусной деформацией III степени I пальца левой стопы. Учитывая степень выраженности данной патологии, решено описать один из часто применяемых нами техник оперативного вмешательства.

Ключевые слова: плоско-вальгусная деформация стоп, плоскостопие, недостаточность сухожилия задней большеберцовой мышцы, хирургическое лечение плоскостопия, hallux valgus, клиновидная остеотомия, артродез, молоткообразная деформация.

The article presents a clinical example of the treatment of a patient with hallux valgus deformity of the 1st toe of the left foot of the III degree. Given the severity of this pathology, it was decided to show one of the methods of surgical intervention techniques that we often use.

Keywords: plano-valgus deformity of the feet, flat feet, tendon insufficiency of the posterior tibial muscle, surgical treatment of flat feet, hallux valgus, wedge osteotomy, arthrodesis, hammer deformity

Введение. Вальгусная деформация первого пальца стопы (hallux valgus) представляет собой деформацию на уровне медиального плюснефалангового сустава с направленным кнаружи отклонением первого пальца [1]. Данная деформация составляет 90% от общего количества деформаций стопы. Это наиболее известная и широко распространенная патология стопы, которая часто встречается у взрослого населения, преимущественно у женщин [2].

Этиологические факторы, которые способствуют возникновению данного заболевания, можно разделить на несколько групп: 1) отягощенная наследственность; 2) биомеханический фактор (врожденные деформации стопы; врожденная гиперэластичность соединительной ткани; приобретенные деформации костей и суставов стопы, возникшими в результате травм и заболеваний); 3) вследствие осложнений системных заболеваний (подагрический, ревматоидный, псориатический артрит, церебральный паралич); 4) последствия травм (переломы костей переднего отдела стопы) [3].

Для определения степени вальгусной деформации в хирургической практике используется рентгенограмма стопы в дорсолатеральной проекции под нагрузкой. Определяются углы: M1P1 – угол между проксимальной фалангой I пальца и первой плюсневой костью; M1M2 – угол между первой и второй плюсневыми костями; PASA – угол наклона суставной по-

верхности головки первой плюсневой кости по отношению к ее оси; DASA – угол наклона проксимальной суставной поверхности проксимальной фаланги I пальца (табл. 1) [4].

Таблица 1

Рентгенологическая классификация по степени отклонения I пальца стопы

1-я степень (незначительная)	2-я степень (умеренная)	3-я степень (выраженная)
$M1M2 < 25^\circ$	$M1M2 \geq 25^\circ$	$M1M2 \geq 35^\circ$
$M1P1 < 12^\circ$	$M1P1 \leq 18^\circ$	$M1P1 > 18^\circ$
PASA нормальный или негативный	PASA нормальный, негативный или подвывих в плюснефаланговом суставе	PASA негативный или подвывих в плюснефаланговом суставе

Основными ключевыми моментами консервативного лечения являются подбор обуви (мягкая широкая обувь на низком каблуке), ношение ортезов, использование индивидуальных стелек, физиотерапия, массаж, гимнастика; лекарственная противовоспалительная терапия [5, 6].

К сожалению, данный метод не всегда приводит к желаемому результату. В последнее время активно развиваются различные методы хирургических вмешательств при данной патологии.

В данный момент существует множество разнообразных оперативных подходов, касающихся целесообразности и успешности проведения той или иной операции, особенно при II и III степенях операций [7]. В условиях травматологического отделения БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии (БУ «РКБ» Минздрава Чувашии) за 2022 год пролечено 43 пациента хирургическим методом (5 мужчин (11,6%) и 38 женщин (88,4%)). Выбор метода оперативного вмешательства зависел от степени деформации стопы, реабилитационного потенциала пациента и профессиональных навыков врача (табл. 2).

Таблица 2

Виды оперативных техник коррекции деформации стоп за 2022 г. в условиях БУ «РКБ» Минздрава Чувашии

Виды оперативных техник	Количество	Доля пролеченных больных, %
Скарф-Z-образная остеотомия 1-й плюсневой кости (Скарф)	16	37,2
Клиновидная остеотомия основания 1-й плюсневой кости	12	27,9
Шевронная остеотомия проксимальной части 1-й плюсневой кости	6	14,0
Акин-остеотомия основной фаланги I пальца	32	74,4
Вейл-остеотомия 2-й или (и 3-, 4-й) плюсневых костей	35	81,4
Шеде-экзофитэктомия 1-й плюсневой кости	40	93

Цель: обзор редкого клинического случая выраженной деформации переднего отдела стопы и метода оперативного лечения при данной патологии.

Клинический случай. В отделение травматологии и ортопедии БУ «РКБ» Минздрава Чувашии в плановом порядке поступил пациент Д.М.В., 70 лет, пенсионер, с жалобами на боль в области первого плюсне-фалангового сустава левой стопы, деформацию, отек, гиперемию в этой области, на молоткообразную деформацию II пальца и значительные затруднения в ношении обуви (рис. 1).



Рис 1. Стопы на момент поступления пациента в стационар на оперативное лечение

Анамнез заболевания. Со слов, деформация стопы более 30 лет. Наличие травм отрицает. Обратился к хирургу по месту жительства полгода назад, когда жалобы стали более выраженными. Консервативное лечение без улучшения.

Анамнез жизни. Перенесенные заболевания: простудные, ОРВИ, гипертоническая болезнь, 2-я стадия, контролируемая, гипертрофия левого желудочка. Хронический катаральный обструктивный бронхит вне обострения ДН1. Жилищные условия: удовлетворительные, работал водителем более 30 лет, на данный момент пенсионер. Наследственность: вальгусная деформация I пальца правой стопы имеется у племянницы. Перенесенные травмы, операции: перелом костей левой голени в 1980-х годах. Наблюдается у терапевта по поводу сопутствующих заболеваний.

Местный статус. Имеется незначительное нарушение походки. Вальгусное отклонение I пальца левой стопы до 80 градусов, где основная фаланга в положении вывиха, располагается под II пальцем. Утолщение по тыльно-внутренней поверхности 1-го плюснефалангового сустава, при пальпации болезненность. Поперечная распластанность переднего отдела стопы, натоптыши в проекции головок 3-, 4-й плюсневых костей. При сдавливании стоп выраженная ригидность. Болезненность в проекции 2-го плюснефалангового сустава, молоткообразная деформация II пальца II степени (полностью пассивно, не выпрямляется). Такая же патология наблюдается и на правой стопе. По данным рентгенограммы от 10.10.2022 г. имеется отклонение 1-й плюсневой кости левой стопы, угол M1M2 – 24 град, MIP1 – 70 град, PASA – 27 град, DASA – 11 град. Вывих основной фаланги. Неравномерное утолщение внутренней поверхности головки 1-й плюсневой кости основания основной фаланги I пальца (рис. 2).



Рис. 2. Рентгенограмма стопы до операции

На основании жалоб, данных объективного осмотра, рентгенологической картины был выставлен диагноз «Вальгусная деформация I пальца левой стопы III степени, молоткообразная деформация II пальца, комбинированное плоскостопие».

Протокол оперативного вмешательства.

Под проводниковой анестезией седалищного нерва левой нижней конечности после предварительного обескровливания жгутом, продольным разрезом в области 1-го плюснефалангового сустава левой стопы послойно выделены головка плюсневой кости и основание основной фаланги I пальца, обнаружены подагрические тофусы (мелкообразные узелки), деформирующие поверхность данных структур. Пораженные ткани экономично иссечены, направлены на гистологию [8]. Произведена моделирующая остеотомия вокруг головки 1-й плюсневой кости и основания основной фаланги I пальца с резекцией гиперостозов,

выполнен латеральный релиз с устранением дистопии сесамовидных костей. Через разрез по тыльно-медиальной поверхности 1-го предплюсне-плюсневого сустава осуществлен доступ к основанию плюсневой кости, выполнена клиновидная остеотомия с коррекцией варусной деформации и остеосинтез спицами Киршнера. Выполнен артродез спицами 1-го плюснефалангового сустава спицами с коррекцией вальгусной деформации пальца. Дополнительным разрезом в межпальцевом промежутке и 2 пальцев осуществлен доступ ко 2-му плюснефаланговому суставу. Выполнена остеотомия по Вейл с фиксацией спицей. Гемостаз, послойные швы на раны. Асептическая повязка. Наложена гипсовая повязка. Момент оперативного вмешательства (рис. 3, 4) лонгета. Через 4 дня гипсовая иммобилизация заменена на обувь Барука. Результаты гистологического исследования подтверждают наличие подагрического тофуса.



Рис. 3



Рис. 4

К моменту выписки на 10-й день с момента оперативного вмешательства отмечаются умеренная болезненность и отек в области операционной раны, заживление которых идет без признаков воспаления. Спицы стабильные, из ран выделений нет. Вальгусная деформация исправлена.

Стопа к моменту выписки из стационара (рис. 5, 6).



Рис. 5



Рис. 6

Рентгенография стопы через 4 месяца (рис. 7, 8).



Рис. 7



Рис. 8

На контрольном осмотре через 9 месяцев: вальгусная деформация исправлена, пациент удовлетворен результатом хирургического лечения (рис. 9-11).

При ходьбе болевой синдром не отмечается. Качество жизни улучшилось.

Заключение. В связи с тем, что объем хирургических операций при плоско-вальгусных деформациях стоп постоянно увеличивается, перед хирургами возникают вопросы, когда пациенту можно рекомендовать оперативное вмешательство и какой метод остеотомии выбрать? [9]. В настоящее время не существует какого-либо унифицированного подхода к этой



Рис. 9



Рис. 10



Рис. 11

проблеме, и многие ортопеды предлагают свои решения. При выборе вида оперативного вмешательства необходимо обратить внимание на максимальное количество особенностей каждой конкретной стопы [10, 11]. Учитывая выраженную степень деформации и поражения близлежащих тканей подагрическим тофусом, нами было решено выполнить интраоперационно клиновидную остеостомию 1-й плюсневой кости и артродез плюснефалангового сустава, так как данный метод патогенетически обоснован и дает возможность коррекции, исправляя нарушенные биомеханические свойства стопы как органа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Черкес-Заде Д.И., Каменев Ю.Ф. *Хирургия стопы*. М.: Медицина; 2002.
2. *Травматология и ортопедия*. Руководство для врачей. Под ред. Ю.Г. Шапошникова. Т. 3. <https://studfile.net/preview/1213704/>
3. Campbell's Operative Orthopaedics, 10th ed., 2003 Mosby.
4. Basile P, Cook EA, Cook JJ. Immediate weight bearing following modified Lapidus arthrodesis. *J Foot Ankle Surg*. 2010;49:459-464. PMID: 20638304 DOI: 10.1053 /j.jfas.2010.06.003



5. Барышов Д.Ю., Гурьянова Е.А. Эффективность индивидуальных стелек в реабилитации пациентов с ревматоидным артритом. *Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2019»: Сборник тезисов.* СПб.: Человек и здоровье; 2019:33-34.
6. Roukis TS, Landsman AS. Hypermobility of the first ray: a critical review of the literature. https://www.google.com/search?q=5.+Roukis+TS%2C+Landsman+AS.+Hypermobility+of+the+first+ray%3A+a+critical+review+of+the+literature&rlz=1C1GCEU_ruRU1093RU1093&oq=5.%09Roukis+TS%2C+Landsman+AS.+Hypermobility+of+the+first+ray%3A+a+critical+review+of+the+literature&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBDjEwMjgyMDI1NTZqMGo-0qAIAAsAIA&sourceid=chrome&ie=UTF-8 PMID: 14688782 DOI: 10.1053/j.jfas.2003.09.010
7. Карданов А.А. *Хирургическая коррекция деформаций стопы.* Руководство. М., 2016:212.
8. Безгодков Ю.А., Аль Двеймер И.Х., Осланова А.Г., Саидова К.М. Хирургическое лечение статистических деформаций стоп. *Современные проблемы науки и образования.* 2014;3:28.
9. Безгодков Ю.А., Аль Двеймер И.Х. Совершенствование хирургического лечения hallus valgus. *Современные проблемы науки и образования.* 2015;6:194.
10. Кавалерский Г.М., Петров Н.В., Бровкин С.В., Ларионов А.А., Карев А.С., Таджиев Д.Д. Новая методика лечения hallus valgus у пожилых. *Московский хирургический журнал.* 2013;6:9-13.
11. Acevedo JI. Fixation of metatarsal osteotomies in the treatment of hallus valgus. *Foot Ankle Clin.* 2000 Sep; 5(3):451-468. PMID: 11232391

REFERENCES

1. Cherkes-Zade D.I., Kamenev Yu.F. (2002). *Khirurgiya stopy* [Foot Surgery]. Moscow, Meditsina Publ. (in Russ.)
2. *Travmatologiya i ortopediya* [Traumatology and Orthopedics]. A Guide for Doctors. Ed. by Y.G. Shaposhnikov. V. 3. Available at: <https://studfile.net/preview/1213704/> (in Russ.)
3. Campbell's Operative Orthopaedics, 10th ed., 2003 Mosby.
4. Basile P, Cook EA. Cook JJ. Immediate weight bearing following modified Lapidus arthrodesis. *J Foot Ankle Surg.* 2010;49:459-464. PMID: 20638304 DOI: 10.1053 /j.jfas.2010.06.003
5. Baryshov D.Yu., Gur'yanova E.A. (2019). [Effectiveness of Individual Insoles in the Rehabilitation of Patients with Rheumatoid Arthritis]. *Vserossiiskii kongress s mezhdunarodnym uchastiem «Dni revmatologii v Sankt-Peterburge – 2019».* [All-Russian Congress with International Participation «Days of Rheumatology in St. Petersburg – 2019»], Spb., pp. 33-34 (in Russ.)
6. Roukis TS, Landsman AS. Hypermobility of the first ray: a critical review of the literature. https://www.google.com/search?q=5.+Roukis+TS%2C+Landsman+AS.+Hypermobility+of+the+first+ray%3A+a+critical+review+of+the+literature&rlz=1C1GCEU_ruRU1093RU1093&oq=5.%09Roukis+TS%2C+Landsman+AS.+Hypermobility+of+the+first+ray%3A+a+critical+review+of+the+literature&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBDjEwMjgyMDI1NTZqMGo-0qAIAAsAIA&sourceid=chrome&ie=UTF-8 PMID: 14688782 DOI: 10.1053/j.jfas.2003.09.010
7. Kardanov A.A. (2016). *Khirurgicheskaya korrektsiya deformatsii stopy* [Surgical Correction of Foot Deformities]. Guide. Moscow, 212 p. (in Russ.)
8. Bezgodkov Yu.A., Al' Dveimer I.Kh, Oslanova A.G., Saidova K.M. (2014). [Surgical Treatment of Statistical Foot Deformities] in *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education], № 3, pp. 28. (in Russ., abstract in Eng.)
9. Bezgodkov Yu.A., Al' Dveimer I.Kh. (2015). [Improving the Surgical Treatment of Hallus Valgus] *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education], № 6, pp. 194. (in Russ., abstract in Eng.)
10. Kavalerskii G.M, Petrov N.V., Brovkin S.V., Larionov A.A., Karev A.S., Tadzhiyev D.D. (2013). [A New Technique of Treating Hallus Valgus in the Elderly] in *Moskovskii khirurgicheskii zhurnal* [Moscow Journal of Surgery], № 6, pp. 9-13. (in Russ., abstract in Eng.)
11. Acevedo JI. Fixation of metatarsal osteotomies in the treatment of hallus valgus. *Foot Ankle Clin.* 2000 Sep; 5(3):451-468. PMID: 11232391



DOI 10.25589/GIDUV.2024.85.26.003

УДК 579.83+616.32

© Киловатая О.А., Миронова И.А., 2024

Поступила 09.01.2024 г.

О.А. КИЛОВАТАЯ, И.А. МИРОНОВА

HELICOBACTER PYLORI И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

*Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
имени Н.П. Огарева, Саранск*

Киловатая Ольга Алексеевна

ассистент кафедры госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева»

Миронова Инна Александровна

студентка 6-го курса Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева»

Адрес для переписки:

430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

Тел.: +7 927 170 75 94

E-mail: olya.kilovataya@list.ru

O.A. KILOVATAYA, I.A. MIRONOVA

HELICOBACTER PYLORI AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

N.P. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk

Kilovataya Olga Alekseevna

Assistant at Hospital Therapy Department at the Medical Institute of the FSBEI of HE «N.P. Ogarev National Research Mordovia State University»

Mironova Inna Aleksandrovna

6th student of the Medical Institute of the FSBEI of HE «N.P. Ogarev National Research Mordovia State University»

Address for correspondence:

430005, 68, Bolshevistskaya Str., Saransk, the Republic of Mordovia

Tel.: +7 927 170 75 94

E-mail: olya.kilovataya@list.ru

Цель исследования. Проанализировать данные из открытых источников о роли *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Материалы и методы исследования. Проведен анализ российских и зарубежных научных работ о влиянии *H. pylori* на развитие ГЭРБ, представленных в научной электронной библиотеке eLibrary и в базах данных PubMed, Scopus, Medscape.



Результаты. Приведены данные, показывающие отличия между ГЭРБ, протекающей у пациентов, имеющих положительные результаты исследований на *H. pylori*, и *H. pylori*-негативных пациентов. Отражены патофизиологические аспекты ГЭРБ. Проведен анализ исследований влияния эрадикации *H. pylori* на ГЭРБ.

Заключение. Несмотря на противоречивые данные о влиянии *H. pylori* на развитие ГЭРБ, все же следует рекомендовать тестирование на *H. pylori* у пациентов, получающих длительную терапию, направленную на подавление кислотности с помощью ингибиторов протонной помпы.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы.

The purpose of the study. To analyze data from open sources on the role of *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) in the development of gastroesophageal reflux disease (GERD).

Materials and methods of the study. The authors carried out the analysis of Russian and foreign scientific papers on the influence of *H. pylori* on GERD development, presented in the scientific electronic library eLibrary and in the databases PubMed, Scopus, Medscape.

Results. The paper presents data showing the differences between GERD occurring in patients with positive results of studies for *H. pylori* and *H. pylori*-negative patients. The pathophysiological aspects of GERD are reflected. The analysis of studies on the effect of *H. pylori* eradication on GERD was carried out.

Conclusion. Despite conflicting data on the effect of *H. pylori* on the development of GERD, testing for *H. pylori* in patients receiving long-term therapy aimed at suppressing acidity with proton pump inhibitors should still be recommended.

Key words: *Helicobacter pylori*, gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors.

Введение. *H. pylori* является важным фактором риска развития язвенной болезни, аденокарциномы желудка и первичной В-клеточной лимфомы желудка. Возможная роль *H. pylori* в патогенезе ГЭРБ также выдвигается во все большем количестве исследований. Однако связь между ГЭРБ и *H. pylori* сложна.

Цель – проанализировать данные из открытых источников о роли *H. pylori* в развитии ГЭРБ.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ российских и зарубежных научных работ о влиянии *H. pylori* на развитие ГЭРБ, представленных в научной электронной библиотеке eLibrary и базах данных PubMed, Scopus, Medscape.

Результаты. Подозрение на взаимодействие между *H. pylori* и ГЭРБ связано с эпидемиологическими данными, показывающими, что по мере снижения распространенности *H. pylori* в западных обществах распространенность ГЭРБ и аденокарциномы пищевода увеличивалась [1-6]. Эта тенденция побудила исследователей изучить распространенность *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ.

В нескольких сообщениях предполагается, что у *H. pylori*-положительных пациентов реже возникает ГЭРБ, а при его наличии тяжесть эзофagита снижается по сравнению с теми, у кого *H. pylori*-отрицательный. Более низкая распространенность пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода также была описана у лиц, которые были *H. pylori*-положительными.

Некоторые исследования показали, что штаммы *H. pylori*, положительные по Сag А (штаммы, тесно связанные с развитием гастрита), могут быть особенно защитными против



развития аденокарциномы пищевода [7-11]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют предположить, что колонизация *H. pylori*, особенно штаммами *Сag A*, может защищать от более тяжелых форм ГЭРБ. К сожалению, *Сag A*-положительные штаммы также связаны с аденокарциномой желудка.

Патофизиология ГЭРБ является многофакторной, при этом заболевание в итоге связано с балансом между факторами, имеющими тенденцию повреждать (или повышать чувствительность) слизистую оболочку пищевода (чрезмерное время воздействия на слизистую оболочку едким рефлюксатом), и теми, которые имеют тенденцию сохранять ее (пищеводно-желудочный переход и нормальный клиренс кислоты из пищевода). ГЭРБ возникает, когда чаша весов склоняется в пользу провоцирующих факторов.

Для того чтобы *H. pylori* оказал прямое патогенетическое влияние на ГЭРБ, он должен оказать влияние на одну из этих первичных детерминант заболевания. Однако *H. pylori* не оказывает очевидного влияния на пищеводно-желудочный переход. Также отсутствуют данные, свидетельствующие о том, что *H. pylori* снижает давление нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Перистальтическая функция пищевода и клиренс кислоты вряд ли будут затронуты *H. pylori*. Имеются данные о колонизации *H. pylori* слизистой оболочки пищевода. Влияет ли такая колонизация на чувствительность слизистой оболочки, не установлено. Основным механизмом, посредством которого *H. pylori* может предрасполагать к ГЭРБ, заключается в изменении желудочного рефлюксата. Однако эффекты, по-видимому, различны.

При антрально-доминантном гастрите инфекция *H. pylori* оказывает существенное влияние на секретирующие соматостатин D-клетки в антральном отделе желудка, так что ингибирование по обратной связи на высвобождение гастрина прерывается. В результате уровни гастрина выше у людей, инфицированных *H. pylori*. Таким образом, отсутствие торможения по принципу обратной связи может быть ответственным за повышенную секрецию кислоты, обнаруживаемую у пациентов с язвами двенадцатиперстной кишки, *H. pylori*-положительными и с антрально-доминантным гастритом. Другая теория предполагает, что эрадикация *H. pylori* восстанавливает секрецию желудочного бикарбоната до уровня, наблюдаемого у пациентов без инфекции *H. pylori*, не влияя при этом на секрецию желудочной кислоты. Конечный эффект тот же – повышение кислотности желудочного секрета.

Инфекция *H. pylori*, связанная с доминантным по телу (дну) гастритом, также связана с повышением уровня гастрина, но секреция кислоты снижается. Было высказано предположение, что при данном варианте гастрита снижается секреция кислоты за счет местного воспаления и повышается уровень цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-1-бета. Эти изменения могут в итоге привести к гипохлоргидрии и атрофии желудка [12].

Реверсирование *H. pylori*-индуцированного гастрита с доминантным по телу (и связанной с ним гипохлоргидрии) может привести к увеличению секреции желудочного сока, что может сделать едким то, что ранее было бессимптомным рефлюксом. Возобновление секреции кислоты вскоре после успешной эрадикации *H. pylori* было связано с повышенной экспрессией мРНК H/K-АТФазы, а не с увеличением количества париетальных клеток. Неясно, увеличивает ли возвращение количества париетальных клеток секрецию кислоты в долгосрочной перспективе.



Исследования влияния эрадикации *H. pylori* на ГЭРБ противоречивы. Эти различия можно объяснить пониманием переменного влияния *H. pylori* на секрецию желудочного сока, обсуждавшегося выше. В большинстве первоначальных исследований не удалось дифференцировать пациентов на основании тяжести или распространения гастрита. Кроме того, период наблюдения в этих исследованиях мог быть слишком коротким (около шести месяцев), чтобы обеспечить физиологическое равновесие.

Хроническая инфекция *H. pylori* является наиболее важным фактором риска, предрасполагающим к язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Распространенность язвенной болезни в течение жизни у пациентов, инфицированных *H. pylori*, составляет примерно 5-10 %. Поскольку антральный гастрит, вызванный *H. pylori*, связан с повышенной секрецией желудочного сока, такие пациенты должны подвергаться повышенному риску развития ГЭРБ и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, и оба состояния должны улучшиться после эрадикации *H. pylori*. Несколько исследований, посвященных этой проблеме, дали разные результаты, которые можно частично объяснить различиями в исследуемых популяциях и измеряемых конечных точках [13-18]. В совокупности они предполагают умеренную пользу эрадикации *H. pylori* в отношении симптомов ГЭРБ у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и ранее существовавшей ГЭРБ.

Анализ восьми двойных слепых проспективных исследований терапии *H. pylori* у 1165 пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (940 активных, 225 в анамнезе) показал, что эрадикация *H. pylori* не приводила к развитию эрозивного эзофагита или новой симптоматической ГЭРБ, но может улучшить симптомы (изжога, регургитация) у пациентов с ранее существовавшей ГЭРБ [17].

Аналогичные выводы были сделаны в систематическом обзоре 27 исследований, в которых не было обнаружено доказательств того, что эрадикация *H. pylori* у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки провоцирует рефлюкс-эзофагит или усиление изжоги [18].

Значительный гастрит тела желудка может быть связан со снижением секреции кислоты. У таких пациентов эрадикация *H. pylori* может привести к увеличению секреции кислоты, что может иметь клиническое значение у пациентов, предрасположенных к ГЭРБ. Некоторые исследователи заметили, что ГЭРБ реже встречалась у пациентов с тяжелым гастритом тела [13, 19, 20], в то время как другие продемонстрировали, что улучшение течения гастрита у этих пациентов было связано с повышенным риском развития ГЭРБ [21, 22].

Важно еще раз подчеркнуть, что эрадикация *H. pylori* не вызывает ГЭРБ, а лишь демаскирует ее. Пациенты с нарушенными защитными механизмами, такими как нарушение клиренса кислоты в пищеводе, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и гипотензивный НПС, предрасположены к ГЭРБ, но могут быть защищены снижением секреции кислоты, ассоциированной с воспалением и атрофией, вызванной *H. pylori*-гастритом. Это было продемонстрировано в исследовании по оценке факторов риска возникновения эзофагита после эрадикации *H. pylori* [21]. После эрадикации кумулятивная распространенность эзофагита была значительно выше среди пациентов с хиатальной грыжей (26 против 8 %), что является известным фактором риска ГЭРБ.

Изучение эффектов эрадикации *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ затруднено, поскольку у этих пациентов обязательно сохраняются секреция кислоты и нарушение функции пищеводно-же-



лудочного перехода [23]. Поскольку у них сохранена секреция кислоты, вполне вероятно, что имеется либо антрально-доминантный гастрит, либо только легкий гастрит тела. Тем не менее эрадикация не должна значительно ухудшать кислотный рефлюкс у пациентов с уже существующей ГЭРБ и должна улучшать рефлюкс у пациентов с антрально-доминантным гастритом. Имеются исследования, подтверждающие данную гипотезу [24, 25].

Инфекция *H. pylori* влияет на секрецию соляной кислоты у пациентов, получающих ИПП. Например, ингибирование секреции кислоты ИПП сильнее у пациентов с инфекцией *H. pylori* по сравнению с *H. pylori*-отрицательными [26]. Исследования пациентов с язвами двенадцатиперстной кишки также показали, что способность ИПП подавлять кислоту увеличивается у пациентов, инфицированных *H. pylori* [26-28]. В одном исследовании ИПП оказались более эффективными в предотвращении и лечении язв у *H. pylori*-положительных пациентов с применением НПВП или без него [29]. Однако в контролируемом исследовании, сравнивающем эффективность эзомепразола и лансопразола, на скорость выздоровления при применении ИПП не влиял статус *H. pylori* [30]. В объединенном анализе трех крупных контролируемых исследований краткосрочного и длительного лечения пациентов с рефлюксной болезнью *H. pylori* оказался слабым независимым защитным фактором против рецидива [31]. В другом открытом исследовании, включавшем 971 пациента с симптоматическим рефлюксом и эзофагитом, получавшего пантопразол, облегчение от изжоги и срыгивания, а также вероятность эндоскопического заживления после четырех недель терапии были значительно выше у *H. pylori*-положительных пациентов по сравнению с *H. pylori*-отрицательными пациентами (87 против 76 %) [32]. Долгосрочные исследования по оценке поддерживающей терапии ГЭРБ не выявили различий в дозе ИПП, необходимой для *H. pylori*-отрицательных и положительных пациентов [33]. Таким образом, оказывается, что несмотря на то, что *H. pylori* увеличивает кислотосупрессивный эффект ИПП, нет данных, свидетельствующих о необходимости титрования дозы в зависимости от наличия *H. pylori*.

Еще одна проблема, которая может иметь клиническое значение, – это восстановление кислотности после прекращения приема ИПП. Исследования показывают, что сложнее отменить терапию ИПП у *H. pylori*-отрицательных пациентов. Потенциальная значимость этого эффекта была проиллюстрирована в исследовании, в котором базальный выброс кислоты увеличился на 82% у *H. pylori*-отрицательных пациентов и снизился на 32% у *H. pylori*-положительных пациентов на 14-й день после прекращения терапии омепразолом [34]. Авторы предположили, что этот феномен является результатом персистенции гастрита тела у *H. pylori*-позитивных пациентов.

Серьезную озабоченность в отношении долгосрочной терапии ИПП вызывает предположение, что пациенты, инфицированные *H. pylori*, подвергаются повышенному риску развития атрофического гастрита во время долгосрочной терапии ИПП. Комиссия Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, проанализировав данные, подтверждающие это утверждение, пришла к выводу, что результаты были ошибочными и неубедительными. Однако, по крайней мере, два контролируемых исследования показали, что эрадикация *H. pylori* у пациентов с рефлюкс-эзофагитом, получающих длительную кислотосупрессирующую терапию, уменьшает воспаление и обращает вспять гастрит тела желудка [35-37].



Заключение. Несмотря на противоречивые данные о влиянии *H. pylori* на развитие ГЭРБ, все же следует рекомендовать тестирование на *H. pylori* у пациентов, получающих длительную терапию, направленную на подавление кислотности с помощью ИПП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;2:3-21.
2. Маев И.В., Юренев Г.Л., Вьючнова Е.С. и др. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*. М.: ГЭОТАР-Медиа;2019:60.
3. Ахмедова П.Н., Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н., Булгаков С.А. Клинико-эпидемиологические особенности и факторы риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: современное состояние проблемы. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2019;2(31):61-68. EDN KGMUVP.
4. Чамсутдинов Н.У., Ахмедова П.Н., Абдулманапова Д.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2019;3(32):46-56. EDN EVJALO.
5. Алексеенко С.А., Бакулин И.Г., Белоусова Е.А. и др. *Избранные вопросы гастроэнтерологии*. М.: Группа Ремедиум, 2019:376. EDN LHQSDB.
6. Маев И.В., Андреев Д.Н., Овсепян М.А., Баркалова Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: факторы риска, современные возможности диагностики и оптимизации лечения. *Медицинский совет*. 2022;16(7):16-26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26>.
7. Weston AP, Badr AS, Topalovski M et al. Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* infection in patients with GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia, and Barrett's adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:387.
8. Ma S, Guo X, Wang C et al. Association of Barrett's esophagus with *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2022;13.
9. Vaezi MF, Falk GW, Peek RM et al. CagA-positive strains of *Helicobacter pylori* may protect against Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2206-2211.
10. Saraggi D, Fassan M, Bornschein J, Farinati F, Realdon S, Valeri N, Rugge M. From Barrett metaplasia to esophageal adenocarcinoma: the molecular background. *Histol Histopathol*. 2016;31(1):25-32.
11. Runge TM, Abrams JA, Shaheen NJ. Epidemiology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol. Clin. North Am*. 2015;44(2):203-231.
12. Творогова Т.М., Корниенко Е.А. Микронутритивный дефицит и кишечная микробиота как факторы, влияющие на иммунный ответ, роль микробиоты и ее метаболитов. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(10):6-11.
13. Hojo M, Ueda K, Takeda T et al. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and reflux esophagitis and the long-term effects of eradication of *Helicobacter pylori* on reflux esophagitis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2021;14.
14. McColl KE, Dickson A, El-Nujumi A et al. Symptomatic benefit 1-3 years after *H. pylori* eradication in ulcer patients: impact of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:101.
15. Schwizer W, Menne D, Schütze K et al. The effect of *Helicobacter pylori* infection and eradication in patients with gastro-oesophageal reflux disease: A parallel-group, double-blind, placebo-controlled multicentre study. *United European Gastroenterology Journal*. 2013;1(4):226-235.
16. Ishiki K, Mizuno M, Take S et al. *Helicobacter pylori* eradication improves pre-existing reflux esophagitis in patients with duodenal ulcer disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:474.
17. Laine L, Sugg J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97:2992-2997.



18. Raghunath AS, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Systematic review: the effect of Helicobacter pylori and its eradication on gastroesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:733-744.
19. Chen J, Zhang J, Ma X, Ren Y, Tang Y, Zhang Z et al. Causal relationship between Helicobacter pylori antibodies and gastroesophageal reflux disease (GERD): a mendelian study. *PLoS ONE.* 2023;18(12):e0294771.
20. Koike T, Ohara S, Sekine H et al. Helicobacter pylori infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut.* 2001;49:330.
21. Hamada H, Haruma K, Mihara M et al. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for Helicobacter pylori: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:729.
22. Iijima K, Ohara S, Sekine H et al. Changes in gastric acid secretion assayed by endoscopic gastrin test before and after Helicobacter pylori eradication. *Gut.* 2000;46:20.
23. Sugimoto M, Murata M, Mizuno H, Iwata E, Nagata N, Itoi T, Kawai T. Endoscopic Reflux Esophagitis and Reflux-Related Symptoms after Helicobacter pylori Eradication Therapy: Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2020;9:3007.
24. Schwizer W, Thumshirn M, Dent J et al. Helicobacter pylori and symptomatic relapse of gastroesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2001;357:1738.
25. Moayyedi P, Bardhan C, Young L, et al. Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2001;121:1120.
26. Cheung KS, Leung WK. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. *Therapeutic Advances in Gastroenterology.* 2019;12.
27. Chris Hawkey, Anthony Avery, Carol A C Coupland et al. Helicobacter pylori eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2022;400:1597-606.
28. Ahmed S, Belayneh YM. Helicobacter pylori And Duodenal Ulcer: systematic review of controversies in causation. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;12:441-447.
29. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E et al. Helicobacter pylori infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(19).
30. Vakil NB, Traxler BM, Levine D. Symptom response and healing of erosive esophagitis with proton-pump inhibitors in patients with Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1437.
31. Kushner PR, Peura DA. Review of proton pump inhibitors for the initial treatment of heartburn: is there a dose ceiling effect? *Adv Therapy.* 2011;28(5):367-388.
32. Holtmann G, Cain C, Malfertheiner P. Gastric Helicobacter pylori infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. *Gastroenterology.* 1999;117:11.
33. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology.* 2000;118:661.
34. Helgadottir H, Bjornsson ES. Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(21):5469.
35. Mungan Z, Pınarbaşı Şimşek B. Gastroesophageal reflux disease and the relationship with Helicobacter pylori. *Turk J Gastroenterol.* 2017;28(Suppl 1):61-67.
36. Yang HB, Sheu BS, Wang ST et al. H. pylori eradication prevents the progression of gastric intestinal metaplasia in reflux esophagitis patients using long-term esomeprazole. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(7):1642-1649.
37. Захарова В., Карзакова Л., Журавлева Н., Ухтерова Н. Применение сульфата цинка при язвенной болезни. *Врач.* 2018;29(7):57-59.

REFERENCES

1. Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abdulganieva D.I. et al. (2017). [VI National Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acid-Dependent and Helicobacter Pylori-Associated Diseases (VI Moscow



- Agreements)] in *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology], № 2, pp. 3-21. (in Russ.)
2. Maev I.V., Yurenev G.L., V'yuchnova E.S. et al. *Gastroezofageal'naya reftyuksnaya bolezni'* [Gastroesophageal Reflux Disease]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 60 p. (in Russ.)
 3. Akhmedova P.N., Chamsutdinov N.U., Abdulmanapova D.N., Bulgakov S.A. (2019). [Clinical and Epidemiological Features and Risk Factors for the Development of Gastroesophageal Reflux Disease: Current State of the Problem] in *Vestnik Dagestanskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii* [Bulletin of Dagestan State Medical Academy], № 2(31), pp. 61-68. EDN KGMUVP. (in Russ., abstract in Eng.)
 4. Chamsutdinov N.U., Akhmedova P.N., Abdulmanapova D.N. (2019). [Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease] in *Vestnik Dagestanskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii* [Bulletin of Dagestan State Medical Academy], № 3(32), pp. 46-56. EDN EV-JALO. (in Russ., abstract in Eng.)
 5. Alekseenko S.A., Bakulin I.G., Belousova E.A. et al. (2019). *Izbrannyye voprosy gastroenterologii* [Selected Issues of Gastroenterology]. Moscow, Gruppa Remedium Publ., 376 p. EDN LHQSDB. (in Russ.)
 6. Maev I.V., Andreev D.N., Ovsepyan M.A., Barkalova E.V (2022). [Gastroesophageal Reflux Disease: Risk Factors, Modern Diagnostic Options and Treatment Optimization] in *Meditsinskii sovet* [Medical Council], №16(7), pp. 16-26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26>. (in Russ., abstract in Eng.)
 7. Weston AP, Badr AS, Topalovski M et al. Prospective evaluation of the prevalence of gastric Helicobacter pylori infection in patients with GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia, and Barrett's adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:387.
 8. Ma S, Guo X, Wang C et al. Association of Barrett's esophagus with Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Chronic Disease.* 2022;13.
 9. Vaezi MF, Falk GW, Peek RM et al. CagA-positive strains of Helicobacter pylori may protect against Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2206-2211.
 10. Saraggi D, Fassan M, Bornschein J, Farinati F, Realdon S, Valeri N, Rugge M. From Barrett metaplasia to esophageal adenocarcinoma: the molecular background. *Histol Histopathol.* 2016;31(1):25-32.
 11. Runge TM, Abrams JA, Shaheen NJ. Epidemiology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2015;44(2):203-231.
 12. Tvorogova T.M., Kornienko E.A. (2020). [Micronutrient Deficiencies and Intestinal Microbiota as Factors Influencing the Immune Response, the Role of the Microbiota and its Metabolites] in *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective Pharmacotherapy], № 16(10), pp. 6-11. (in Russ., abstract in Eng.)
 13. Hojo M, Ueda K, Takeda T et al. The relationship between Helicobacter pylori infection and reflux esophagitis and the long-term effects of eradication of Helicobacter pylori on reflux esophagitis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology.* 2021;14.
 14. McColl KE, Dickson A, El-Nujumi A et al. Symptomatic benefit 1-3 years after H. pylori eradication in ulcer patients: impact of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:101.
 15. Schwizer W, Menne D, Schütze K et al. The effect of Helicobacter pylori infection and eradication in patients with gastro-oesophageal reflux disease: A parallel-group, double-blind, placebo-controlled multicentre study. *United European Gastroenterology Journal.* 2013;1(4):226-235.
 16. Ishiki K, Mizuno M, Take S et al. Helicobacter pylori eradication improves pre-existing reflux esophagitis in patients with duodenal ulcer disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:474.
 17. Laine L, Sugg J. Effect of Helicobacter pylori eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97:2992-2997.
 18. Raghunath AS, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Systematic review: the effect of Helicobacter pylori and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:733-744.



19. Chen J, Zhang J, Ma X, Ren Y, Tang Y, Zhang Z et al. Causal relationship between Helicobacter pylori antibodies and gastroesophageal reflux disease (GERD): a mendelian study. *PLoS ONE*. 2023;18(12):e0294771.
20. Koike T, Ohara S, Sekine H et al. Helicobacter pylori infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut*. 2001;49:330.
21. Hamada H, Haruma K, Mihara M et al. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for Helicobacter pylori: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:729.
22. Iijima K, Ohara S, Sekine H et al. Changes in gastric acid secretion assayed by endoscopic gastrin test before and after Helicobacter pylori eradication. *Gut*. 2000;46:20.
23. Sugimoto M, Murata M, Mizuno H, Iwata E, Nagata N, Itoi T, Kawai T. Endoscopic Reflux Esophagitis and Reflux-Related Symptoms after Helicobacter pylori Eradication Therapy: Meta-Analysis. *J. Clin. Med*. 2020;9:3007.
24. Schwizer W, Thumshirn M, Dent J et al. Helicobacter pylori and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;357:1738.
25. Moayyedi P, Bardhan C, Young L et al. Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2001;121:1120.
26. Cheung KS, Leung WK. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2019;12.
27. Chris Hawkey, Anthony Avery, Carol A C Coupland et al. Helicobacter pylori eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2022;400:1597-606.
28. Ahmed S, Belayneh YM. Helicobacter pylori And Duodenal Ulcer: systematic review of controversies in causation. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:441-447.
29. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E et al. Helicobacter pylori infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(19).
30. Vakil NB, Traxler BM, Levine D. Symptom response and healing of erosive esophagitis with proton-pump inhibitors in patients with Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1437.
31. Kushner PR, Peura DA. Review of proton pump inhibitors for the initial treatment of heartburn: is there a dose ceiling effect? *Adv Therapy*. 2011;28(5):367-388.
32. Holtmann G, Cain C, Malfertheiner P. Gastric Helicobacter pylori infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. *Gastroenterology*. 1999;117:11.
33. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology*. 2000;118:661.
34. Helgadottir H, Bjornsson ES. Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20(21):5469.
35. Mungan Z, Pınarbaşı Şimşek B. Gastroesophageal reflux disease and the relationship with Helicobacter pylori. *Turk J Gastroenterol*. 2017;28(Suppl 1):61-67.
36. Yang HB, Sheu BS, Wang ST et al. H. pylori eradication prevents the progression of gastric intestinal metaplasia in reflux esophagitis patients using long-term esomeprazole. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(7):1642-1649.
37. Zakharova V., Karzakova L., Zhuravleva N., Ukhterova N. (2018). [Use of Zinc Sulfate in Peptic Ulcer Disease] in *Vrach [Physician]*, № 29(7), pp. 57-59. (in Russ., abstract in Eng.)



DOI 10.25589/GIDUV.2024.31.59.007

УДК 616.33-085+616.31-002

© Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., 2024

Поступила 18.01.2024 г.

Д.И. ТРУХАН, А.Ф. СУЛИМОВ

**ОРАЛЬНЫЙ МУКОЗИТ:
НОВОЕ ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ
В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ**

Омский государственный медицинский университет, Омск

Трухан Дмитрий Иванович

профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент. ORCID 0000-0002-1597-1876

Сулимов Анатолий Филиппович

заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес для переписки:

644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Тел.: +7 (381) 295-72-77

E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

D.I. TRUKHAN, A.F. SULIMOV

**ORAL MUCOSITIS:
A NEW PROMISING TREND IN TREATMENT AND PREVENTION**

Omsk State Medical University, Omsk

Trukhan Dmitry Ivanovich

Professor of Outpatient Therapy and Internal Medicine Department of the FSBEI of HE «Omsk State Medical University» under the Health Ministry of Russia, Dr. Habil. in Medical Sciences, Associate Professor. ORCID 0000-0002-1597-1876

Sulimov Anatoly Filippovich

Head of Maxillofacial Surgery Department at the FSBEI of HE «Omsk State Medical University» under the Health Ministry of Russia, Dr. Habil. in Medical Sciences, Professor

Address for correspondence:

644043, 12, Lenin Str., Omsk

Tel.: +7 (381) 295-72-77

E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Оральный мукозит – постлучевое и постхимиотерапевтическое эрозивное или язвенно-некротическое поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, локализованное преимущественно в области рта. В онкологической практике ораль-



ный мукозит встречается с частотой, достигающей 100% у пациентов, получающих высокодозную химиотерапию, и до 80% у пациентов, получающих лучевую терапию. Доступно лишь несколько терапевтических вариантов профилактики или лечения орального мукозита, однако их эффективность оставляет желать лучшего. В рамках обзора рассмотрены возможности использования универсального гастро- и энтеропротектора ребамипида в качестве нового направления в лечении и профилактике орального мукозита и рецидивирующего афтозного стоматита.

Проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций (источники до 31.12.2023), посвященных применению ребамипида в лечении орального мукозита и рецидивирующего афтозного стоматита. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о безопасности и эффективности ребамипида в лечении орального мукозита и рецидивирующего афтозного стоматита и позволяют рассматривать в качестве перспективного направления в лечении и профилактике заболеваний слизистой оболочки полости рта.

Представленный обзор расширяет сферу применения ребамипида, предполагая возможность его использования в онкологической практике для лечения и профилактики орального мукозита и в стоматологической практике для лечения рецидивирующего афтозного стоматита.

Ключевые слова: оральный мукозит, рецидивирующий афтозный стоматит, ребамипид, лечение, профилактика, онкология, стоматология.

Oral mucositis is a post-radiation and post-chemotherapeutic erosive or ulcerative necrotic lesion of the gastrointestinal mucosa, localized mainly in the mouth area. In oncological practice, oral mucositis occurs with the incidence reaching 100% in patients undergoing high-dose chemotherapy and up to 80% in patients undergoing radiation therapy. There are only a few therapeutic options available to prevent or treat oral mucositis, but their effectiveness leaves much to be desired. The review considers the opportunities of using the universal gastro- and enteroprotector Rebamipide as a new direction in the treatment and prevention of oral mucositis and recurrent aphthous stomatitis.

The search was conducted in the PubMed and Scopus information databases for publications (sources up to 12/31/2023) on the use of Rebamipide in the treatment of oral mucositis and recurrent aphthous stomatitis. Experimental and clinical studies indicate safety and effectiveness of Rebamipide in the treatment of oral mucositis and recurrent aphthous stomatitis and make it possible to be considered as a promising trend in the treatment and prevention of oral mucosal disease.

The presented review expands the scope of Rebamipide use, suggesting the possibility of its use in oncological practice to treat and prevent oral mucositis as well as in dental practice to treat recurrent aphthous stomatitis.

Keywords: oral mucositis, recurrent aphthous stomatitis, Rebamipide, treatment, prevention, oncology, dentistry.

Введение. Оральный мукозит – постлучевое и постхимиотерапевтическое эрозивное или язвенно-некротическое поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), локализованное преимущественно в области рта [1]. Наиболее тяжелые случаи сопровождаются болью и кровотечением из язв, дисфагией, нарушением питания, которые причиняют значительные страдания, снижают качество жизни больных и могут быть причиной прекращения лечения [2]. В онкологической практике оральный мукозит встречается с частотой,



достигающей 100% у пациентов, получающих высокодозную химиотерапию, и до 80% у пациентов, получающих лучевую терапию [1]. Доступно лишь несколько терапевтических вариантов профилактики или лечения орального мукозита, однако их эффективность оставляет желать лучшего [3].

Ребамипид – производное хинолинона (2-(4-хлорбензоилами-но)-3-[2(1H)-хинолинон-4-ил], пропионовая кислота) – был разработан японской фирмой Otsuka Pharmaceutical Company и используется в клинической практике с 1990 г. Препарат применяется в основном в странах Азии (Японии, Китае, Южной Корее, Индии), где сложилась позитивное отношение к препарату, как эффективному и безопасному средству для лечения заболеваний пищеварительной системы [4-8]. В России ребамипид зарегистрирован в 2016 г., однако уже включен в клинические рекомендации и рекомендован к применению в составе комплексной терапии язвенной болезни, хронического гастрита с повышенной секреторной функцией желудка, эрозивного гастрита, других кислотозависимых заболеваний и для повышения эффективности антихеликобактерной терапии, а также для предотвращения возникновения повреждений слизистой оболочки ЖКТ на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и антитромботических препаратов (антиагрегантов и антикоагулянтов).

Цель – рассмотреть возможности применения ребамипида для лечения и профилактики орального мукозита.

Материалы и методы. Проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций (источники до 31.12.2023), посвященных применению ребамипида в лечении орального мукозита и рецидивирующего афтозного стоматита (РАС).

Результаты. В целом ряде исследований ребамипид для лечения и профилактики орального мукозита использовался в форме ополаскивателя для полости рта. Однако официальная коммерческая форма выпуска раствора ребамипида для полоскания отсутствует, в рамках исследований ополаскиватель для полости рта с ребамипидом авторы получали путем диспергирования измельченных коммерческих таблеток ребамипида в дисперсионной среде [9].

В японском исследовании эффективность полосканий с ребамипидом оценивалась у 175 пациентов с оральным мукозитом, индуцированным химиотерапией. Полоскание горла ребамипидом 5-6 раз в день хорошо переносилось и продемонстрировало значительную терапевтическую эффективность в отношении орального мукозита [10].

В индийском исследовании [11] пациенты с диагнозом рака головы и шеи, набранные для одновременной химиолучевой терапии, были разделены двойным слепым методом на 2 группы с использованием рандомизации в соотношении 1:1. Испытуемым в 1-й группе было рекомендовано полоскание горла ребамипидом, в то время как испытуемым во 2-й группе давали для полоскания плацебо во флаконах с аналогичной цветовой кодировкой, чтобы полоскать горло 6 раз в день. Во 2-й группе начало орального мукозита было на 3,5 дня раньше (среднее = 11,17) по сравнению с 1-й группой (среднее = 14,63). По окончании химиолучевой терапии тяжесть орального мукозита была достоверно ниже в 1-й группе (среднее = 1,97), чем во 2-й группе (среднее = 2,81).

В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, параллельном групповом исследовании II фазы была продемонстрирована эффективность и безопасность ребамипида при мукозите полости рта, индуцированном химиолучевой терапией.



ей, у пациентов с раком головы и шеи [12]. Частота орального мукозита ≥ 3 -й степени составила 29% и 25% в группах, принимавших ребамипид в виде раствора 2% и 4% для полоскания, по сравнению с 39% в группе плацебо. Доля пациентов, у которых не развился оральный мукозит ≥ 3 -й степени к 50-му дню лечения, в группе плацебо составила 57,9%, тогда как доля в группе ребамипида 2% достигла 68,0% и в группе ребамипида 4% – 71,3%.

Эффективность ополаскивателя для полости рта с ребамипидом при оральном мукозите была отмечена также в ряде экспериментальных [13, 14] и клинических [15-18] исследований. В систематическом обзоре и метаанализе японских ученых отмечено, что ополаскиватель для полости рта с ребамипидом эффективен в профилактике тяжелого мукозита и стоматита у пациентов, проходящих химиолучевую терапию по поводу рака головы и шеи, особенно мукозита 3-й или 4-й степени [19].

Японские ученые ретроспективно изучили прогрессирование орального мукозита пациентов с раком молочной железы, получавших схему лечения 5-фторурацилом, эпирубицином и циклофосфамидом [20]. Пациентам с оральным мукозитом ежедневно назначали ребамипид в таблетированной форме для оценки его профилактического и защитного действия. Мукозит полости рта наблюдался у 47% пациенток при проведении 4 курсов полихимиотерапии (ПХТ). Пациентки, не получавшие ребамипид во время 4 курсов ПХТ, были отнесены к группе А, пациентки, получавшие ребамипид до начала ПХТ, были отнесены к группе В, а пациентки, начавшие получать ребамипид после развития орального мукозита, были отнесены к группе С. Частота развития орального мукозита в начале ПХТ в группе В составила 36% и в группах А и С – 49%. Степень мукозита в группе В составила G1 – 29% и G2 – у 7%, в группах А и С – G1 26% и G2 плюс G3 – у 23%. В группе С степень снизилась у 89% после начала применения ребамипида и не возникла у 61% во время следующего курса, а 54% пациенток продолжили заключительный курс без возникновения мукозита. Эти результаты позволили авторам предположить, что ребамипид в таблетированной форме эффективен для лечения мукозита полости рта. По мнению исследователей, ребамипид обладает потенциалом предотвращения развития мукозита полости рта и облегчения его симптомов и кажется многообещающим в качестве новой поддерживающей лекарственной терапии.

Значительно больше работ найдено о применении ребамипида для лечения и профилактики РАС, характеризующегося появлением болезненных афт на слизистой оболочке рта [21]. Данные различных исследований распространенности РАС зависят от изучаемой популяции, факторов окружающей среды и диагностических критериев и весьма вариабельны (от 5 до 60%). В недавно опубликованном метаанализе международной группы ученых отмечается, что от рецидивирующих афтозных язв полости рта страдают 2,5 миллиарда человек во всем мире [21].

В проспективном исследовании прием ребамипида 300 мг/день на протяжении 7 дней сравнивали с плацебо. Ребамипид продемонстрировал статистически значимую более высокую эффективность, чем плацебо, с точки зрения клинического разрешения: уменьшения размера язв и снижения оценки боли по шкале ВАШ (при осмотре на 7-й и 60-й дни) и частоту рецидивов РАС (при визите спустя 2 месяца) [22]. Индийские ученые отмечают, что клинические данные четко устанавливают безопасность и эффективность ребамипида в лечении РАС. К преимуществам ребамипида при РАС относится сокращение продолжительности боли, ускоренное заживление и уменьшение частоты рецидивов [23].



Прием ребамипида внутрь в сочетании с местным применением пасты амлексанокс (противовоспалительный, противоаллергический иммуномодулятор) сравнивали с местной терапией комбинированным препаратом – стоматологическим гелем дологель СТ (бензалкония хлорид + лидокаина гидрохлорид + холина салицилат) по уменьшению размера язвы, эритемы и боли. Оба метода лечения показали статистически значимое разрешение по размеру афты, эритеме и связанной с ней боли, однако при использовании комбинации ребамипид+ амлексанокс афты заживали быстрее [24]. Эффективность комбинации ребамипид+ амлексанокс в лечении РАС продемонстрирована и в других исследованиях [25, 26].

В сравнительном исследовании эффективность ребамипида была аналогичной эффективности иммуномодулятора левамизола в лечении РАС [27]. Авторами отмечено, что ребамипид хорошо переносился и может быть полезен при лечении и профилактике часто рецидивирующих афтозных язв, в том числе при болезни Бехчета.

В ряде обзоров ребамипид рассматривается в качестве эффективного препарата для лечения хронических рецидивирующих афтозных язв полости рта при болезни Бехчета [28-30].

В японском рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [31] изучали эффективность ребамипида в качестве дополнительной терапии в лечении рецидивирующих афтозных язв полости рта у пациентов с болезнью Бехчета. Частота умеренного или выраженного улучшения – уменьшение количества афт и боли составило 36% в группе плацебо и 65% в группе ребамипида. В течение 2-6 месяцев лечения количество афт имело тенденцию к увеличению и достигло пика на 4-й месяц в группе плацебо, но уменьшилось в группе ребамипида. Оценка боли снизилась в одинаковой степени в обеих группах в течение первых 3 месяцев лечения. Тем не менее на 4-6 месяцах лечения оценка боли имела тенденцию к увеличению в группе плацебо, но снижалась в группе ребамипида. У пациентов с ежемесячной оценкой боли при афтах >28 на исходном уровне показатели боли и количества афт снижались в течение 6 месяцев лечения ребамипидом, но увеличивались в течение последних 3 месяцев лечения в группе плацебо ($P < 0,01$ для сравнения между группами). Авторы рекомендуют использование ребамипида для долгосрочного лечения и профилактики рецидивирующих афтозных язв полости рта, не ограничиваясь только афтами при болезни Бехчета [31].

Обсуждение. Экспериментальные и клинические работы свидетельствуют об эффективности ребамипида в профилактике и лечении орального мукозита и РАС, что обусловлено многофакторным позитивным действием препарата на слизистую оболочку ЖКТ, включая слизистую полости рта. К основным механизмам ребамипида относятся: 1) индукция синтеза цитопротективных простагландинов (PG) [32]; 2) снижение количества активных форм кислорода [33]; 3) индукция экспрессии циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) [34, 35]; 4) ингибирование активности нейтрофилов и снижение продукции провоспалительных цитокинов [35-40]; 5) изменение проницаемости слизистой оболочки (СО) ЖКТ посредством увеличения экспрессии белков ZO-1 и клаудинов [41]; 6) восстановление экспрессии сигнального белка Sonic hedgehog (Shh), регулирующего дифференцировку эпителиальных клеток и за счет этого способствующего регенерации СО [42]; 7) увеличение экспрессии эпидермального фактора роста (EGFR) и его рецепторов, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), гепатоцитарного фактора роста (HGF) как в нормальной, так и в изъязвленной СО, что стимулирует ангиогенез



и ускоряет грануляцию и эпителизацию язвенного дефекта СО [43-45]; 8) цитопротективные эффекты, которые реализуются посредством индукции сигнальных путей (ERK1/2, Akt, JNK, p38MAPK и mTOR), стимулирующих выработку ЦОГ-2, что приводит к синтезу PG E2. Сигнальные пути, активированные ребамипидом, могут играть роль в синтезе муцинов, за счет этого достигается стимуляция преэпителиального уровня защиты СО [46, 47]; 9) влияние ребамипида на активность Rho-киназы, играющей важную роль, в таких клеточных функциях, как клеточное сокращение, пролиферация клеток, экспрессия генов и клеточная миграция. Посредством активации Rho-киназы ребамипид повышает скорость восстановления клеток [48, 49].

Заключение. Представленный обзор расширяет сферу применения ребамипида, предполагая возможность его использования в онкологической практике для лечения и профилактики орального мукозита и в стоматологической практике для лечения РАС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Kawano Y, Hanawa T. Development of Hospital Formulations Based on Medical Need. *Yakugaku Zasshi*. 2019;139(10):1275-1280. DOI: 10.1248/yakushi.19-00121-2
2. Danwiek J, Amtha R, Gunardi I. Management of oral mucositis: a systematic review. *Minerva Dent Oral Sci*. 2023 Oct;72(5):255-270. DOI: 10.23736/S2724-6329.23.04695-8
3. Pulito, C., Cristaudo, A., Porta, C.L., Zapperi S., Blandino G. et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020 Oct 7;39(1):210. DOI: 10.1186/s13046-020-01715-7
4. Matysiak-Budnik T, Heyman M, Megraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jul;18 Suppl 1:55-62. DOI:10.1046/j.1365-2036.18.sl.6.x
5. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, Watanabe T, Tominaga K, Sasaki E, Oshitani N, Yoshikawa T, Tarnawski AS. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005 Oct;50 Suppl 1:S3-S11. DOI:10.1007/s10620-005-2800-9
6. Fujiwara Y, Higuchi K, Tominaga K, Watanabe T, Arakawa T. Nihon Rinsho. Quality of ulcer healing and rebamipide. *Nihon Rinsho*. 2005 Nov;63 Suppl 11:397-400. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16363567>
7. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jun;4(3):261-70. DOI: 10.1586/egh.10.25
8. Zhang S, Qing Q, Bai Y, Mao H, Zhu W, Chen Q, Zhang Y, Chen Y. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013 Jul;58(7):1991-2000. DOI: 10.1007/s10620-013-2606-0
9. Ishii N, Mizobuchi S, Kawano Y, Hanawa T. Preparation and Evaluation of a Powdered Rebamipide Mouthwash as In-Hospital Formulation: Considering Dispersion before Use in Patients. *Pharmaceutics*. 2021 Nov 3;13(11):1848. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111848
10. Shinohara A, Nakamura M, Onikubo T, Nakamura K. Efficacy of Rebamipide Gargle against Chemotherapy-induced Oral Mucositis. *Yakugaku Zasshi*. 2015;135(8):937-41. DOI: 10.1248/yakushi.15-00112-2
11. Chaitanya B, Pai KM, Yathiraj PH, Fernandes D, Chhapparwal Y. Rebamipide gargle in preventive management of chemo-radiotherapy induced oral mucositis. *Oral Oncol*. 2017 Sep;72:179-182. DOI:10.1016/j.oraloncology.2017.07.024
12. Yokota T, Ogawa T, Takahashi S, Okami K, Fujii T et al. Efficacy and safety of rebamipide liquid for chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II study. *BMC Cancer*. 2017 May 5;17(1):314. DOI: 10.1186/s12885-017-3295-4
13. Nakashima T, Sako N, Matsuda T, Uematsu N, Sakurai K, Ishida T. Novel submicronized rebamipide liquid with moderate viscosity: significant effects on oral mucositis in animal models. *Biol Pharm Bull*. 2014;37(4):671-8. DOI: 10.1248/bpb.b13-01006



14. Nakashima T, Uematsu N, Sakurai K. Intra-oral administration of rebamipide liquid prevents tongue injuries induced by X-ray irradiation in rats. *Support Care Cancer*. 2017 Jul;25(7):2205-2213. DOI: 10.1007/s00520-017-3626-7
15. Yasuda T, Chiba H, Satomi T, Matsuo A, Kaneko T, Miyamatsu H. A pilot study of rebamipide-gargle for chemoradiotherapy-induced mucositis in oral cancer patient. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2008 Jul;35(7):1157-61. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18633254/>
16. Kabeya M, Ina K, Yuasa S, Kikuchi F, Tajiri C, Kato T, Hibi S, Minagawa Y, Furuta R, Kayukawa S, Kataoka T, Kawai M. Pilot study on clinical effects of rebamipide gargle against oral mucositis induced by fluoropyrimidines. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2011 Jul;38(7):1133-6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21772097/>
17. Ishii N, Kawano Y, Sakai H, Hayashi S, Akizuki N, Komoda M, Hanawa T. Effects of a Rebamipide Mouthwash on Stomatitis Caused by Cancer Chemotherapy-Evaluation of the Efficacy by Patients Themselves. *Yakugaku Zasshi*. 2017 Aug 1;137(8):1027-1034. DOI: 10.1248/yakushi.17-00042
18. Takeuchi I, Togo C, Makino K. Rebamipide-containing Film Using Chitosan and HPMC for Oral Mucositis Induced by Cancer Chemotherapy. *Anticancer Res*. 2019 Dec;39(12):6531-6536. DOI: 10.21873/anticancer.13868
19. Akagi S, Fujiwara T, Nishida M, Okuda A, Nagao Y, et al. The effectiveness of rebamipide mouthwash therapy for radiotherapy and chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Health Care Sci*. 2019 Jul 25;5:16. DOI: 10.1186/s40780-019-0146-2
20. Enami A, Masuda N, Yamamura J, Mizutani M, Yasojima H, Shikata A, Masaoka M, Takada S, Bamba N, Yamamoto M, Abe M, Makihara K. Therapeutic effect of rebamipide for oral mucositis associated with FEC therapy for breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2014 Nov;41(11):1407-12. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25434444/>
21. Cheng YO, Veettil SK, Syeed MS, Shetty NY, Gopinath D. Comparative efficacy of therapeutic interventions for the management of recurrent aphthous ulcers: a systematic review and network meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract*. 2023 Dec;23(4):101918. DOI: 10.1016/j.jebdp.2023.101918.
22. Jadhav A, Marathe S, Mhapuskar A., Jadhav S. To evaluate the efficacy of rebamipide on clinical resolution and recurrence of minor recurrent aphthous stomatitis. *Int J Dent Health Sci*. 2015; 2:781–797. Available at: https://www.researchgate.net/publication/299617275_
23. Meghanadh KR, Kaur M, Haldipur D, Jagtap C, Soni N.K. et al. Rebamipide in Recurrent Aphthous Stomatitis: review of indian evidence. *The Indian Practitioner*. 2021;74:30–35. Available at: <https://www.wosonhj.com/scholar/367091xs.html>
24. Hasan S, Perween N, Saeed S, Kaur M, Gombra V, Rai A. Evaluation of 5% Amlexenox Oral Paste and Rebamipide Tablets in Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis and Comparison with Dologel CT. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Dec;74(Suppl 3):5228-5234. <https://doi.org/10.1007/s12070-020-01858-1>
25. Uppalwar P, Kunjir G, Krishna Kumar R et al. Comparison of therapeutic effect of topical Amlexanox (5%), and oral Rebamipide (100 mg) in the management of oral aphthous ulceration. *J Oral Dent Health*. 2016;2:6-8. Available at: https://scholar.google.com/scholar?hl=ru&as_sdt=0%2C5&q=
26. Hasan S, Mohd. Faisal Siddique. Management of major recurrent aphthous ulcers with 5% amlexanox oral paste and rebamipide tablets - A case report with a brief literature review. *IP Int J Periodontol Implantol*. 2023;8(4):225-229. DOI:10.18231/j.ijpi.2023.043
27. Parvathi Devi MK, Ramesh DN, Koppal S, Byatnal AR, Rukmangada T, Byatnal AA. Efficacy of rebamipide and levamisole in the treatment of patients with recurrent aphthous ulcer - a comparative study. *J Clin Diagn Res*. 2014 Nov;8(11):ZC119-22. DOI: 10.7860/JCDR/2014/10295.5202
28. Kudur MH, Hulmani M. Rebamipide: A Novel Agent in the Treatment of Recurrent Aphthous Ulcer and Behçet's Syndrome. *Indian J Dermatol*. 2013 Sep;58(5):352-4. DOI: 10.4103/0019-5154.117298.
29. Taylor J, Glenny AM, Walsh T, Brocklehurst P, Riley P, Gorodkin R, Pemberton MN. Interventions for the management of oral ulcers in Behçet's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 25;2014(9):CD011018. doi: 10.1002/14651858.CD011018.pub2



30. Lau CB, Smith GP. Recurrent aphthous stomatitis: A comprehensive review and recommendations on therapeutic options. *Dermatol Ther.* 2022 Jun;35(6):e15500. DOI: 10.1111/dth.15500
31. Matsuda T, Ohno S, Hirohata S, Miyanaga Y, Ujihara H, Inaba G, Nakamura S, Tanaka S, Kogure M, Mizushima Y. Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behçet's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D.* 2003;4(1):19-28. DOI: 10.2165/00126839-200304010-00002
32. Suetsugu H, Ishihara S, Moriyama N, Kazumori H, Adachi K et al. Effect of rebamipide on prostaglandin EP4 receptor gene expression in rat gastric mucosa. *J Lab Clin Med.* 2000 Jul;136(1):50-7. DOI:10.1067/mlc.2000.107303
33. Fujioka T, Arakawa T, Shimoyama T, Yoshikawa T, Itoh M et al. Effects of rebamipide, a gastro-protective drug on the Helicobacter pylori status and inflammation in the gastric mucosa of patients with gastric ulcer: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jul;18 Suppl 1:146-52. DOI:10.1046/j.1365-2036.18.s1.20.x
34. Kleine A, Kluge S, Peskar BM. Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats. *Dig Dis Sci.* 1993 Aug;38(8):1441-9. DOI:10.1007/bf01308601
35. Sun WH, Tsuji S, Tsujii M, Gunawan ES, Kawai N et al. Induction of cyclooxygenase-2 in rat gastric mucosa by rebamipide, a mucoprotective agent. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000 Nov;295(2):447-52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11046075>
36. Yoshida N, Yoshikawa T, Iinuma S, Arai M, Takenaka S, et al. Rebamipide protects against activation of neutrophils by Helicobacter pylori. *Dig Dis Sci.* 1996 Jun;41(6):1139-44. DOI:10.1007/bf02088229
37. Arakawa T, Kobayashi K, Yoshikawa T. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig Dis Sci.* 1998;43(9):5-13. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9753220/>
38. Du Y, Li Z, Zhan X, Chen J, Gao J et al. Anti-inflammatory effects of rebamipide according to Helicobacter pylori status in patients with chronic erosive gastritis: a randomized sucralfate-controlled multicenter trial in China-STARs study. *Dig Dis Sci.* 2008 Nov;53(11):2886-95. DOI: 10.1007/s10620-007-0180-z
39. Masamune A, Yoshida M, Sakai Y, Shimosegawa T. Rebamipide inhibits ceramide-induced interleukin-8 production in Kato III human gastric cancer cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 Aug;298(2):485-92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454909>
40. Sugimoto M, Uotani T, Furuta T. Does rebamipide prevent gastric mucosal injury in patients taking aspirin and clopidogrel? *Dig Dis Sci.* 2014 Aug;59(8):1671-3. DOI: 10.1007/s10620-014-3145-z
41. Suzuki T, Yoshida N, Nakabe N et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci.* 2008;106(3):469-77. DOI:10.1254/jphs. FP0071422
42. Nishizawa T, Suzuki H, Nakagawa I et al. Rebamipide-promoted restoration of gastric mucosal sonic hedgehog expression after early Helicobacter pylori eradication. *Digestion.* 2009;79(4):259-62. DOI:10.1159/000213241
43. Tarnawski AS, Jones MK. The role of epidermal growth factor (EGF) and its receptor in mucosal protection, adaptation to injury, and ulcer healing: involvement of EGF-R signal transduction pathways. *J Clin Gastroenterol.* 1998;27 Suppl 1:S12-20. DOI:10.1097/00004836-199800001-00004
44. Tarnawski AS, Chai J, Pai R, Chiou SK. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci.* 2004 Feb;49(2):202-9. DOI: 10.1023/b:ddas.0000017439.60943.5c
45. Udagawa A, Shiota G, Ichiba M, Murawaki Y. Effect of rebamipide on acetic acid-induced gastric ulcer in rats: involvement of hepatocyte growth factor. *Scand J Gastroenterol.* 2003 Feb;38(2):141-6. DOI:10.1080/00365520310000609
46. Watanabe S, Wang XE, Hirose M, Yoshizawa T, Iwazaki R et al. Effects of rebamipide on bile acid-induced inhibition of gastric epithelial repair in a rabbit cell culture model. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996 Dec;10(6):927-32. DOI:10.1046/j.1365-2036.1996.105276000.x



47. Hahm KB, Park IS, Kim YS, Kim JH, Cho SW et al. Role of rebamipide on induction of heat-shock proteins and protection against reactive oxygen metabolite-mediated cell damage in cultured gastric mucosal cells. *Free Radic Biol Med.* 1997;22(4):711-6. DOI:10.1016/s0891-5849(96)00406-6
48. Rao JN, Guo X, Liu L et al. Polyamines regulate Rho-kinase and myosin phosphorylation during intestinal epithelial restitution. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2003;284:848-59. DOI:10.1152/ajpcell.00371.2002
49. Takagi T, Naito Y, Uchiyama K et al. Rebamipide promotes healing of colonic ulceration through enhanced epithelial restitution. *World J Gastroenterol.* 2011;17(33):3802-9. DOI:10.3748/wjg.v17.i33.3802



DOI 10.25589/GIDUV.2024.92.78.008

УДК 616.98:578.89

© Шамитова Е.Н., Тихонова Н.Э., 2024

Поступила 25.01.2024 г.

Е.Н. ШАМИТОВА^{1,2}, Н.Э. ТИХОНОВА¹

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ПРИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова,

²Институт усовершенствования врачей, Чебоксары

Шамитова Елена Николаевна

доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», доцент кафедры терапии и семейной медицины ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, кандидат биологических наук

Тихонова Наталья Эдуардовна

студентка 2-го курса медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»

Адрес для переписки:

428034, Чувашская Республика, г. Чебоксары, Московский пр., д. 45

Тел.: +7 987 706 54 37

E-mail: tihonova173@gmail.com

E.N. SHAMITOVA^{1,2}, N.E. TIKHONOVA¹

THE MECHANISM OF PRION DISEASES DEVELOPMENT

¹I.N. Ulianov Chuvash State University,

²Postgraduate Doctors' Training Institute, Cheboksary

Shamitova Elena Nikolaevna

Assistant Professor at Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry Department at the FSBEI of HE «I.N. Ulianov Chuvash State University», Associate Professor of Therapy and Family Medicine Department at the SAI of SPE «Postgraduate Doctors' Training Institute» under the Public Health Ministry of the Chuvash Republic, PhD in Biological Sciences

Tikhonova Natalia Eduardovna

2th year student of the Medical Faculty at the FSBEI of HE «I.N. Ulianov Chuvash State University»

Address for correspondence:

428034, 45, Moskovsky Pr., Cheboksary, the Chuvash Republic

Tel.: +7 987 706 54 37

E-mail: tihonova173@gmail.com

В статье рассмотрены исторические данные, проанализированы современные научные исследования и теории влияния белков-прионов (PrPC) на организм человека.



Прионные заболевания – инфекционные нейродегенеративные заболевания, обусловленные превращением нормального клеточного прионного белка в патологическую изоформу. В настоящее время известны несколько прионоподобных заболеваний: болезнь Крейтцфельда – Якоба, смертельная бессонница и заболевание Герстманна – Штройслера – Шайнкера. Правильно свернутые белки играют важную роль в множестве клеточных процессов, включая передачу сигналов, транспорт молекул и поддержание структурной целостности клетки. Однако при изменении конформации белка он может потерять свою функциональность и начать образовывать агрегаты или фибриллы. Конформационные изменения происходят из-за изменений в аминокислотной последовательности белка, что приводит к его неправильному сворачиванию. Некоторые патологии связаны с наследственными генетическими мутациями, которые приводят к изменениям конформации или экспрессии белка. В других случаях конформационные изменения могут быть вызваны воздействием окружающей среды, например, внезапным изменением pH или температуры. Накопление нерастворимых агрегатов или фибрилл прионов предрасполагает к разрушению клеток и тканей, что в итоге приводит к смерти. Прионоподобные заболевания представляют собой серьезную угрозу для здоровья человечества, и исследования в данной области продолжаются для понимания молекулярных механизмов развития и прогрессирования этих заболеваний и разработки методов лечения.

Ключевые слова: прион, аномальный белок, дифференциальная диагностика, вакцинация.

The article examines historical data, analyzes modern scientific research and the theories of the effect produced by prion proteins (PrPC) on the human body. Prion diseases are infectious neurodegenerative diseases caused by transformation of a normal cellular prion protein into a pathological isoform. Currently, several prion-like diseases are known: Creutzfeld-Jacobs disease, fatal insomnia and Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. Properly folded proteins play an important role in a variety of cellular processes, including signaling, molecular transport, and maintaining the structural integrity of the cell. However, when the conformation of a protein changes, it may lose its functionality and begin to form aggregates or fibrils. Conformational changes occur due to changes in the amino acid sequence of the protein, which results in its improper folding. Some pathologies are associated with hereditary genetic mutations that lead to changes in protein conformation or expression. In other cases, conformational changes may be caused by environmental influences, such as a sudden change in pH or temperature. Accumulation of insoluble aggregates or fibrils of prions predisposes to the destruction of cells and tissues, which ultimately results in death. Prion-like diseases pose a serious threat to human health, and research in this area continues to understand the molecular mechanisms of their development and progression and to develop the methods for their treatment.

Key words: prion, abnormal protein, differential diagnosis, vaccination.

История прионных заболеваний человека начинается с описания реальных случаев пациентов со стародавним неизведанным заболеванием головного мозга Хансом Герхардом Крейтцфельдом и Альфонсом Марией Якобом в 1920 г. независимо друг от друга. В 1913 г. Крейтцфельдт первым обследовал пациента во Вроцлаве (тогда Бреслау), который имел речевые нарушения, смутное сознание и миоклонус. В 1951 г. появилась неизвестная болезнь среди народа форэ на востоке Папуа-Новой Гвинеи, названная «керу» в честь характерного дрожания пациентов от слова «куру» на местном языке. Наблюдения над нейропатологическими



сходствами между болезнью скрепи у овец и керу у людей привели к появлению термина «медленные вирусные заболевания». В 1973 г. считалось, что эти заболевания вызваны «фильтрующимися вирусами со странными физическими и биологическими свойствами». Однако уже в 1967 г. Джон Стэнли Гриффит выдвинул гипотезу о том, что агент, вызывающий болезнь скрепи, «вероятно, является белком без нуклеиновой кислоты». Эта гипотеза стала первым воплощением гипотезы только о белках, утверждающей, что инфекционные агенты – это неправильно свернутые белки, вызывающие прионные заболевания, такие как скрепи. Стэнли Прусинер и его коллеги в дальнейшем поддержали эту гипотезу, исследуя химические свойства скрепляющего агента. В 1982 г. Прусинер определил прион как «небольшую белковую инфекционную частицу, устойчивую к инаktivации большинством процедур, модифицирующих нуклеиновые кислоты». Это положило начало термину «прион» (производному от «белок» и «инфекционный») и отвергло теорию медленного вируса. В 1983 г. группа Прусинера сформулировала предположение о том, что прион содержит только один основной белок – PrP. В 1985 г. группа подтвердила, что молекулярные и биологические свойства агента Крейтцфельда – Якоба достаточно схожи со свойствами прионного белка скрепи и что болезнь Крейтцфельда – Якоба следует классифицировать как прионное заболевание. Поэтому обзор прионных заболеваний человека уместно начать с самого инфекционного агента PrP^{Sc}, поскольку физиологическая форма этого агента, прионный белок (PrP^C), все еще является предметом актуальных исследований, особенно в отношении его молекулярных функций [1].

Прион – это белок с аномальной третичной структурой, не содержащий нуклеиновые кислоты, способные ускорять конформационное превращение гомологичного ему нормального клеточного белка в себе подобный. Ген прионного белка (*PRNP*) кодирует клеточный прионный белок, который является биологическим субстратом для передачи прионных заболеваний и нейротоксичности [2]. Прионные заболевания поражают в основном людей старшей возрастной группы, в основном это группы людей, населяющих территорию США. За последние несколько лет были открыты новые виды прионных заболеваний. Каждый год регистрируется 1-2 случая болезни Крейтцфельда – Якоба (CJD) на 1000000 человек во всем мире, в США 1 из 6239 случаев имеет смертельный исход [3].

Три основные этиологии прионных заболеваний человека – спорадическая, генетическая и приобретенная. Спорадические заболевания являются наиболее распространенными (85%), затем идут генетические формы (10-15%) и приобретенные заболевания, вызванные употреблением зараженной пищи или контактом с инфицированной тканью или инструментами (около 1%). Спорадические прионные заболевания включают спорадическую форму смертельной бессонницы (sFI), спорадическую CJD и прионопатию, которая чувствительна к разным протеазам (VPSPr). Генетические формы включают генетический CJD (gCJD), синдром Герстмана – Штраусслера – Шейнкера (GSS) и фатальную семейную бессонницу (FFI). Приобретенные формы включают куру, ятрогенный CJD (iCJD) и вариантный CJD (vCJD) [14].

У прионов и прионоподобных заболеваний есть общая черта – неправильное сворачивание белков или амилоидных агрегатов, которые накапливаются внутри или снаружи центральной нервной системы (ЦНС) в виде включений и бляшек. Основу этих нерастворимых отложений составляют уникальные для каждого заболевания неправильно свернутые



белки, не имеющие очевидных схожих признаков с другими. Таким образом, эти заболевания характеризуются вовлечением растворимых белков, экспрессируемых клетками, которые могут изменять свою конформацию и накапливаться в нерастворимые агрегаты или фибриллы. Важную роль в молекулярном механизме развития заболеваний играют реакции, приводящие к превращению растворимых белков в агрегаты. Генетические изменения, связанные с разными патологиями, а также миссенс-мутации, приводящие к изменению третичной структуры или расширению повторяющихся трактов, дубликации генов и сверхэкспрессии неправильно свернутых белков, могут вызывать конформационные изменения в неправильно свернутых белках [5].

Не стоит бояться приона, так как его молекула есть у каждого из нас на поверхности нейронов, и никто не умирал от здоровой формы белка, присутствующего в организме. Однако при попадании молекулы инфекционного приона в организм человека он начинает контактировать с физиологическими белками, которые при взаимодействии с аномальными изменяют свою пространственную структуру и становятся токсичными. Инфекционные прионы сближаются со здоровыми формами, изменяют строение атомов в молекуле путем превращения их в себе подобную форму, вызывая тем самым эпидемию в клетках. В результате этой полимеризации на нервной клетке появляются токсичные белки, способствующие формированию белковых бляшек, и она погибает. На месте погибшей клетки образуется вакуоль, в течение некоторого времени будет исчезать один нейрон за другим, а в мозге – образовываться все больше пустого места, таким образом мозг превратится в губку, за чем неминуемо последует смерть. Из-за этого заболевание и называют губчатым, так как поражаются и активируются астроциты и врожденные иммунные клетки мозга. Активированные микроглия и астроциты представляют общую патологическую черту при нейродегенеративных заболеваниях. Ранее была изучена роль активированной микроглии на моделях грызунов с прионным заболеванием, однако до сих пор не до конца понятно, как они влияют на прогрессирование болезни. Роль микроглии при прионных заболеваниях человека недостаточно исследована, и конкретные молекулярные механизмы остаются неопределенными. Маркеры микроглии, которые отличаются от маркеров гомеостаза микроглии при других нейродегенеративных заболеваниях, также не регулируются. Данные о тканях мозга мышей и людей показывают значительное нарушение микроглии при прионных заболеваниях. Особенно заметна потеря гомеостатических маркеров [6].

На уровне организма проявление прионных заболеваний зависит от места, где происходит инфекция. У спорадических и генетических прионных заболеваний человека инфекция начинается в ЦНС внутренним механизмом, который не предполагает инфекцию извне. Это отличается от приобретенных форм заболевания, которые обычно обнаруживаются при прионных заболеваниях животных и включают внешний процесс заражения. В таких случаях путь заражения определяется типами клеток и тканей, которые изначально задействованы. Наиболее релевантным путем заражения при приобретенных прионных заболеваниях человека является устный, при котором прионы попадают в организм и имеют доступ к лимфатическим и нервным тканям, выстилающим пищеварительный тракт. Процесс хорошо изучен на моделях грызунов и других моделях прионной инфекции у крупных животных, и многие механистические данные были получены с использованием трансгенных и нокаутированных мышей.



В зависимости от вида и пути заражения распространение прионов затрагивает лимфатические ткани и периферическую нервную систему. Затем прионы могут попадать в ЦНС из лимфатических тканей и других лимфоидных органов через черепные нервы. Методы с высокой чувствительностью позволяют обнаруживать прионы в крови, но неясно, насколько прионемия играет патогенетическую роль в распространении прионной инфекции в периферии организма.

Аналогично происходит антероградное распространение инфекционности приона из зараженной ЦНС в периферию, вероятно, также из мест распространения прионов за пределами ЦНС. Это может привести к наличию приона в жидкостях организма, что, в свою очередь, может привести к инфекции от одного индивидуума к другому. Тип прионного заболевания и включенные виды определяют, может ли такой сценарий привести к эпидемии на популяционном уровне. Большинство пациентов с прионными заболеваниями человека не являются инфекционными для других людей на ежедневном уровне, хотя некоторые медицинские процедуры и устройства могут переносить прионы, особенно если они имели контакт с зараженной ЦНС [7].

Инструментальная диагностика: энцефалография, магнитно-резонансная томография головного мозга, люмбальная пункция – биомаркеры спинномозговой жидкости, данные методы эффективны при дифференцировке диагноза, так как уже прошел инкубационный период и заболевание проявляет себя в виде клинических проявлений. Активным методом диагностики, используемым в практике на данный момент, является рассмотрение биомаркеров спинномозговой жидкости – образцы оцениваются на наличие суррогатных маркеров нейродегенерации, белка 14-3-3, общего тау-белка и альфа-синуклеина, а также на активность посева прионов с помощью метода землетрясений в реальном времени. Результаты сравнивают с нормальными показателями и разбирают патологию на примерах, благодаря чему начали разрабатывать вакцину, смогли диагностировать болезнь на ранних стадиях и предполагать примерную продолжительность жизни, определили новые пороговые значения для конкретных мутаций, улучшили распознавание случаев генетических прионных заболеваний, выявили генетические связи, специфичные для прионных заболеваний [8].

Диагностика генетических прионных заболеваний (gPrD) может представлять сложности из-за разнообразных клинических проявлений и низкой частоты заболеваний, особенно в случаях, не связанных с CJD. Часто случается, что у пациентов с gPrD присутствует положительный семейный анамнез, однако даже при наличии высокопроникающих мутаций этот факт может отсутствовать. Это затрудняет подозрение и, возможно, откладывает или вовсе исключает ДНК-тестирование для выявления патогенных последовательностей в PRNP. Более того, у известных носителей мутаций диагноз на ранних стадиях может быть неточным из-за неспецифичности симптомов. В таких случаях надежные биомаркеры являются важными для поддержки точности клинического диагноза [9].

Ограничения количественной оценки каждого теста рассматриваются как фактор, влияющий на данные. Диагностическая точность четырех изученных биомаркеров sCJD приводит к возможностям выявления gPrD с клиническими особенностями, аналогичными вариантам gCJD и OPRI с низким числом повторов. Вопросы возникают относительно случаев 1- и 2-OPRI, так как до сих пор неясно, являются ли они патогенными и должны рассматриваться как gPrD, или представляют собой непатогенные варианты, возможно, связанные с sCJD.



Учеными предложено, что улучшение точности биомаркеров может быть достигнуто за счет корректировки пороговых значений в зависимости от конкретного заболевания [10].

Отличия в результатах RT-QuIC при использовании суррогатных биомаркеров (14-3-3-, tau и α -syn) могут быть связаны со специфическими аспектами тестирования. Высокие уровни суррогатных маркеров обычно обнаруживаются в ликворе при обширных повреждениях нейроаксональных тканей, типичных для быстрых форм прионных заболеваний человека. Биомаркеры синаптического/нейронального повреждения также могут влиять на прогнозирование продолжительности заболевания с учетом конкретной мутации. Непрерывная природа этих суррогатных биомаркеров может иметь значительное влияние на генотип PRNP кодона 129 MV, что представляется важным аспектом для исследования [11].

MPT головного мозга, основанная на диффузионной взвешенности, теперь широко доступна в большинстве развитых медицинских учреждений. Она показывает характерные образцы высокого сигнала в коре головного мозга, полосатом теле и таламусе при sCJD в более чем 90% случаев. Предположительно, это связано с региональным распределением характерных патологических изменений в виде губчатых образований [11].

Недавно началось применение эпигенетического метода для обнаружения и сравнения прионных заболеваний. Эпигенетика – это раздел генетики, изучающий влияние нашего поведения и окружающей среды на работу генов. В отличие от генетических изменений эпигенетические изменения могут быть обратимыми [12].

Эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов и микроРНК, связаны с патофизиологией нейродегенеративных заболеваний. Новейшие данные о прионоподобных и прионных заболеваниях показывают, что эпигенетические модификации могут воздействовать на различные патогенные механизмы, связанные с этими заболеваниями. Но, по-видимому, эти эпигенетические механизмы проявляются по-разному при каждом из этих заболеваний. Глобальные изменения метилирования ДНК были обнаружены в различных тканях при прионных и прионоподобных заболеваниях, а также в нескольких конкретных генах, демонстрируя разнообразие в глобальном профиле метилирования каждого заболевания. Модуляция ферментов HDAC, по-видимому, также является распространенным эпигенетическим механизмом при этих заболеваниях [9].

Дифференциальную диагностику проводят с боковым амиотрофическим склерозом, болезнью Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона, они имеют общие черты – неправильное сворачивание и агрегация белков, а также распространение неправильно свернутых белков в различные области мозга.

В последние годы было установлено, что ряд случаев поведенческого варианта лобно-височной деменции (bvFTD) и первичной прогрессирующей афазии (PPA) – двух подтипов фронтотемпоральной деменции (FTD) – на самом деле являются генетическими прионными заболеваниями (GPRD), вызванными мутациями в гене прионного белка (PRNP). Особенно тесно связана с фенотипом FTD точечная мутация PRNP P39L, что может привести к неправильной диагностике FTD. Носители мутации PRNP могут проявлять лобно-височные симптомы и типичные изменения в изображении, характерные для FTD, что может привести к ошибочному диагнозу. Поэтому важно идентифицировать пациентов с мутациями PRNP, чтобы предотвратить неправильную диагностику FTD [6].



Но кодон 129 гена PRNP является фактором, который может определить восприимчивость к прионным заболеваниям и их фенотип [6].

Опасность заболевания заключается не только во времени затратной диагностики, но и в длительном инкубационном периоде, связанном со временем, необходимым для проникновения инфекционных прионов в мозговую ткань и патогенной трансформации здоровых прионов. Длительность инкубационного периода зависит от способа заражения.

Прогноз является неутешительным с момента начала проявления клинических симптомов, продолжительность жизни большинства больных составляет в основном 1 год, лишь ничтожное количество заболевших живет в течение 2 и более лет.

На протяжении многих лет идет разработка лечения от прионных заболеваний. Одним из методов, рассматриваемых учеными, является работа со стволовыми клетками, которые на некоторое время замедляют процесс развития заболевания, но данное лечение находится только на стадии разработки и используется на мышах.

Несмотря на значительные прорывы в исследованиях за последние годы, по-прежнему отсутствует терапия, способная остановить или замедлить развитие первых признаков прионных болезней или даже сократить их проявление. Из-за разнообразных путей возникновения прионных болезней возрастают варианты лечения этого заболевания. Использование стволовых клеток в качестве способа лечения является многообещающим в силу их способности регенерировать поврежденные клетки и улучшать клинические результаты [13]. Чтобы восстановить поврежденные нервные клетки в мозге мышей, индуцированных прионами, стволовые клетки использовались в качестве трансплантатов. Хотя определенные результаты получились обнадеживающими в плане увеличения продолжительности жизни мышей, успех лечения напрямую зависит от времени начала заболевания и периода трансплантации стволовых клеток. Тем не менее полезность стволовых клеток при прионных болезнях пока не доказана, исследования должны учитывать тип и источник используемых стволовых клеток [8].

Заболевание является смертельным, так как лечение находится на стадии разработки. В связи с проявлением заболевания появился интерес к разработке вакцин как для людей, так и для домашних животных. Но не все так радужно, инфекционные прионные белки сходны по своей структуре с первичными белками, из-за чего требуется альтернативная стратегическая вакцина, которая будет фокусироваться на аутоантителах или специфических для заболевания структурах. Есть вакцины, которые могут вызывать определенный уровень защитного иммунитета у моделей оленей и грызунов, не вызывая при этом нежелательные побочные эффекты, но пока это только испытания, и как себя проявит вакцина на людях, не выяснено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Appleby BS, Shetty S, Elkasaby M. Genetic aspects of human prion diseases. *Front Neurol*. 2022 Oct 5;13:1003056. DOI: 10.3389/fneur.2022.1003056. eCollection 2022. PMID: 36277922
2. Napper S, Schatzl HM. Vaccines for prion diseases: a realistic goal? *Cell Tissue Res*. 2023 Apr;392(1):367-392. DOI: 10.1007/s00441-023-03749-7. Epub 2023 Feb 11. PMID: 36764940
3. Schmitz M, Villar-Piqué A, Hermann P, Escaramís G, Calero M, Chen C, Kruse N, Cramm M, Golanska E, Sikorska B, Liberski PP, Pocchiari M, Lange P, Stehmann C, Sarros S, Martí E, Baldeiras I, Santana I, Žáková D, Mitrová E, Dong XP, Collins S, Poleggi A, Ladogana A, Mollenhauer B, Kovacs GG, Geschwind MD, Sánchez-Valle R, Zerr I, Llorens F. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid



- biomarkers in genetic prion diseases. *Brain*. 2022 Apr 18;145(2):700-712. DOI: 10.1093/brain/awab350. PMID: 35288744
4. Wang Y, Hartmann K, Thies E, Mohammadi B, Altmepfen H, Sepulveda-Falla D, Glatzel M, Krasemann S. Loss of Homeostatic Microglia Signature in Prion Diseases. *Cells*. 2022 Sep 21;11(19):2948. DOI: 10.3390/cells11192948. PMID: 36230910
 5. Toni M, Eleuteri S. Editorial: Prion and prion-like proteins in neurodegenerative diseases. *Front Neurosci*. 2022 Nov 3;16:1073218. DOI: 10.3389/fnins.2022.1073218. eCollection 2022. PMID: 36408386
 6. Chen Z, Chu M, Liu L, Zhang D, Kong U, Se K, Tsoi W, Ye H, Li D, Wang L, Wu L. Genetic prion diseases presenting as frontotemporal dementia: clinical features and diagnostic challenges. *Alzheimer's Disease and Related Disorders*. 2022. PMID: 35768878
 7. Vire E A, Midgley S. Gene expression and epigenetic markers in prion diseases: gene expression and epigenetic markers in prion diseases. *Cell and Tissue*. 2022. PMID: 35307791
 8. Zaid M, Kook S, Chong BH. Potential therapeutic application of stem cells in prion diseases: potential therapeutic application of stem cells in prion diseases. *Cells*. 2023. PMID: 37830627
 9. Hernáez A, Toivonen JM, Bolea R, Martín-Burriel I. Epigenetic changes in prion and prion-like neurodegenerative diseases: recent advances, potential biomarker role, and future perspectives. Epigenetic changes in prion and prion-like neurodegenerative diseases: recent advances, potential biomarker role, and future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. PMID: 36293477
 10. Naft R, Arendt K T, Hattinhen E. On the current state of knowledge on human prion diseases and prion proteins. (2023). Current state of knowledge on human prion diseases and prion proteins. 2023. *Neurosci*. PMID: 37854584
 11. Schmitz M, Villar-Pique A, Hermann P, Escaramís G, Calero M, Chen Z, Kruse N, Kramm M, Golanska E, Sikorska B, Liberski PP, Pocchiari M, Lange P, Stehmann C, Sarros S, Martí E, Baldeiras I, Santana I, Žáková D, Mitrova E, Dong XP, Collins S, Pollegi A, Ladogana A, Mollenhauer B, Kovacs GG, Geschwind MD, Sánchez-Valle R, Zerr I, Llorens F. Accuracy of Biomarker Diagnosis in Cerebrospinal Fluid for Genetic Prion Diseases. *Publisher: Brain*. 2022;145(2):700-712. DOI: 10.1093/brain/awab350. PMID: 35288744
 12. Что такое эпигенетика и как она поможет нам жить дальше? <https://trends.rbc.ru/trends/industry/6123ab8b9a79476f91a2e2de>
 13. Воробьева О.В., Любовцева Л.А., Гурьянова Е.А. Серотонинсодержащие клетки в первичном органе кроветворения после аутологичной трансплантации костного мозга. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020 Январь;168(3):381-384.

REFERENCES

1. Appleby BS, Shetty S, Elkasaby M. Genetic aspects of human prion diseases. *Front Neurol*. 2022 Oct 5;13:1003056. DOI: 10.3389/fneur.2022.1003056. eCollection 2022. PMID: 36277922
2. Napper S, Schatzl HM. Vaccines for prion diseases: a realistic goal? *Cell Tissue Res*. 2023 Apr;392(1):367-392. DOI: 10.1007/s00441-023-03749-7. Epub 2023 Feb 11. PMID: 36764940
3. Schmitz M, Villar-Piqué A, Hermann P, Escaramís G, Calero M, Chen C, Kruse N, Cramm M, Golanska E, Sikorska B, Liberski PP, Pocchiari M, Lange P, Stehmann C, Sarros S, Martí E, Baldeiras I, Santana I, Žáková D, Mitrová E, Dong XP, Collins S, Poleggi A, Ladogana A, Mollenhauer B, Kovacs GG, Geschwind MD, Sánchez-Valle R, Zerr I, Llorens F. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid biomarkers in genetic prion diseases. *Brain*. 2022 Apr 18;145(2):700-712. DOI: 10.1093/brain/awab350. PMID: 35288744
4. Wang Y, Hartmann K, Thies E, Mohammadi B, Altmepfen H, Sepulveda-Falla D, Glatzel M, Krasemann S. Loss of Homeostatic Microglia Signature in Prion Diseases. *Cells*. 2022 Sep 21;11(19):2948. DOI: 10.3390/cells11192948. PMID: 36230910
5. Toni M, Eleuteri S. Editorial: Prion and prion-like proteins in neurodegenerative diseases. *Front Neurosci*. 2022 Nov 3;16:1073218. DOI: 10.3389/fnins.2022.1073218. eCollection 2022. PMID: 36408386



6. Chen Z, Chu M, Liu L, Zhang D, Kong U, Se K, Tsoi W, Ye H, Li D, Wang L, Wu L. Genetic prion diseases presenting as frontotemporal dementia: clinical features and diagnostic challenges. *Alzheimer's Disease and Related Disorders*. 2022. PMID: 35768878
7. Vire E A, Midgley S. Gene expression and epigenetic markers in prion diseases: gene expression and epigenetic markers in prion diseases. *Cell and Tissue*. 2022. PMID: 35307791
8. Zaid M, Kook S, Chong BH. Potential therapeutic application of stem cells in prion diseases: potential therapeutic application of stem cells in prion diseases. *Cells*. 2023. PMID: 37830627
9. Hernáez A, Toivonen JM, Bolea R, Martin-Burriel I. Epigenetic changes in prion and prion-like neurodegenerative diseases: recent advances, potential biomarker role, and future perspectives. Epigenetic changes in prion and prion-like neurodegenerative diseases: recent advances, potential biomarker role, and future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. PMID: 36293477
10. Naft R, Arendt KT, Hattinhen E. On the current state of knowledge on human prion diseases and prion proteins. (2023). Current state of knowledge on human prion diseases and prion proteins. 2023. *Neurosci*. PMID: 37854584
11. Schmitz M, Villar-Pique A, Hermann P, Escaramís G, Calero M, Chen Z, Kruse N, Kramm M, Golanska E, Sikorska B, Liberski PP, Pocchiari M, Lange P, Stehmann C, Sarros S, Martí, E, Baldeiras I, Santana I, Žáková D, Mitrova E, Dong XP, Collins S, Pollegi A, Ladogana A, Mollenhauer B, Kovacs GG, Geschwind MD, Sánchez-Valle R, Zerr I, Llorens F. Accuracy of Biomarker Diagnosis in Cerebrospinal Fluid for Genetic Prion Diseases. *Publisher: Brain*. 2022;145(2):700-712. DOI: 10.1093/brain/awab350. PMID: 35288744
12. What is Epigenetics and How Will It Help Us Move On With Our Lives? Available at: <https://trends.rbc.ru/trends/industry/6123ab8b9a79476f91a2e2de>
13. Vorob'eva O.V., Lyubovtseva L.A., Gur'yanova E.A. (2020). [Serotonin-Containing Cells in the Primary Hematopoietic Organ after Autologous Bone Marrow Transplantation] in *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], № 168(3), pp. 381-384. (in Russ., abstract in Eng.)



DOI 10.25589/GIDUV.2024.55.88.010

УДК 615.5(061)

© Павлова С.И., Викторovich Н.Н., 2024

Поступила 01.03.2024 г.

С.И. ПАВЛОВА, Н.Н. ВИКТОРОВИЧ

50 ЛЕТ ИСТОРИИ: ЮБИЛЕЙ КАФЕДРЫ ФАРМАКОЛОГИИ, КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И БИОХИМИИ

Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары

Павлова Светлана Ивановна

заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и биохимии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», доктор медицинских наук, доцент

Викторovich Надежда Николаевна

старший преподаватель кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Адрес для переписки:

428034, Чувашская Республика, г. Чебоксары, Московский пр., д. 45

Тел.: +7 927 859 95 28

E-mail: flavonoid@yandex.ru

S.I. PAVLOVA, N.N. VIKTOROVICH

50 YEARS OF HISTORY: ANNIVERSARY OF PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOCHEMISTRY DEPARTMENT

I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary

Pavlova Svetlana Ivanovna

Head of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry Department at the FSBEI of HE «I.N. Ulianov Chuvash State University», Dr. Habil. in Medical Sciences, Associate Professor

Viktorovich Nadezhda Nikolaevna

Senior Lecturer at Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry Department at the FSBEI of HE «I.N. Ulianov Chuvash State University»

Address for correspondence:

428034, 45, Moskovsky Pr., Cheboksary, the Chuvash Republic

Tel.: +7 927 859 95 28

E-mail: flavonoid@yandex.ru

Статья посвящена истории становления и развития кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии от курса фармакологии до самостоятельной кафедры, объединяющей фундаментальные и клинические дисциплины. Рассмотрена деятельность профессоров Г.Д. Аникина, Р.И. Кляшевой, Д.Я. Клейменова, внесших существенный вклад в организацию кафедры как учебно-научной структурной единицы медицинского факультета Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова. Проанализирован современный этап деятельности кафедры, базирующейся на устоявшихся традициях.

Ключевые слова: кафедра, курс, фармакология, биохимия, научные направления.

The article is devoted to the history of formation and development of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry from the course of pharmacology to an independent department combining fundamental and clinical disciplines. The article considers the activity of professors G.D. Anikin, R.I. Klyasheva, D.Ya. Kleimenov, who made a significant contribution to organizing the department as an educational and scientific structural unit of the Medical Faculty of I.N. Ulianov Chuvash State University. The modern stage of the department's activity based on established traditions is analyzed.

Keywords: department, course, pharmacology, biochemistry, scientific directions.

Кафедра фармакологии, клинической фармакологии и биохимии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» (ЧГУ имени И.Н. Ульянова) в 2023 г. отметила 50-летний юбилей. Созданная Генрихом Дмитриевичем Аникиным в 1973 г., кафедра фармакологии всегда являлась стержнем фундаментального образования на медицинском факультете [1]. Для нынешних сотрудников кафедры это не только повод отметить юбилейную дату, но и с гордостью вспомнить важные исторические события и имена личностей, без которых кафедра бы не состоялась.

В современном мире фармакология и клиническая фармакология приобрели колоссальное значение для практического здравоохранения, ярким подтверждением тому служат слова академика Бориса Евгеньевича Вотчала: «Мы живем в век все более опасной лекарственной терапии...» [2]. Поэтому каждый выпускник медицинского вуза должен владеть принципами рациональной фармакотерапии независимо от выбранной им специальности.

Кафедру фармакологии на медицинском факультете организовал доктор медицинских наук, профессор, Генрих Дмитриевич Аникин (1932-2003). Генрих Дмитриевич являлся выпускником Ивановского медицинского института, там же в 1960 г. окончил аспирантуру и защитил кандидатскую диссертацию на тему «О характере и механизмах нарушений функции желудка при экспериментальной почечной колике» [3]. С 1960 по 1963 г. работал над докторской диссертацией «О механизме прямого влияния на почки некоторых биологически активных веществ», уже будучи доцентом в Алтайском медицинском институте. В 1972 г.



Фото 1. Первый профессорско-преподавательский состав кафедры фармакологии ЧГУ имени И.Н. Ульянова

завершил работу над докторской диссертацией, в это время он был заведующим курсом фармакологии в ЧГУ имени И.Н. Ульянова. В 1973 г. Г.Д. Аникин при поддержке ректората университета преобразовал курс фармакологии в самостоятельную кафедру. В первый состав кафедры входили Г.Д. Аникин, Д.Я. Клеймёнов, В.И. Смирнова, Г.Ф. Фоменко (фото 1).

В период с 1969 по 1975 г. была проведена большая работа по приобретению научного оборудования для создания лабораторий кафедры фармакологии на базе корпуса «Л». По воспоминаниям преподавателей, оснащение лабораторий того времени соответствовало высоким требованиям и отличалось уникальностью. В это же время на кафедре были организованы студенческие научные кружки по фармакологии и биохимии, велось межкафедральное и

межфакультетское сотрудничество. Это способствовало появлению новых научных направлений и воплощению идей. Первая защита кандидатской диссертации состоялась в 1976 г.: под руководством Г.Д. Аникина ассистент Владилена Ивановна Смирнова исследовала адренергическую иннервацию почек и регуляцию водно-солевого обмена [4].

В начале 1980-х гг. на кафедру пришли новые сотрудники – выпускники медицинского факультета В.А. Козлов, Н.Д. Воробьева, А.А. Федоров, Н.А. Шумилова и Новгородского государственного университета К.Г. Матьков. Начали свой научный путь в студенческие годы как кружковцы профессора Г.Д. Аникина и впоследствии защитили диссертации под его руководством.

Александр Аркадьевич Федоров в 1983 г. защитил кандидатскую диссертацию «Влияние катионных, анионных и неионных поверхностно-активных веществ на процессы мочеобразования». Н.Д. Воробьевой по результатам исследований роли эндогенных дофаминовых структур в почке в норме и при патологии были получены авторские свидетельства на изобретение «Устройства для измерения импеданса биологической ткани» [3]. В 1990 г. Вадим Авенирович Козлов подготовил диссертацию «Ренальные эффекты дофамина и дофаминотропных препаратов» и получил патент на флуоресцентно-гистохимический метод визуализации ацетилхолина в тканях. Константин Геннадьевич Матьков в 1997 г. успешно защитился по теме «Влияние осмотических диуретиков на водно-электролитный состав тканей почки».

Сотрудниками кафедры были защищены и докторские диссертации. У Р.И. Кляшевой результатом многолетнего труда стала защита в 1997 г. докторской диссертации на тему «Модуляция метилирования ДНК и реорганизация структуры хроматина под влиянием витамина В12 и адреналина у эукариот» [5].

В сентябре 1999 г. по решению ученых советов университета и медицинского факультета на основе курса биохимии была организована отдельная кафедра биохимии [4]. Заведующей кафедрой биохимии стала профессор Р.И. Кляшева, она руководила кафедрой до 2012 г.

Много времени Г.Д. Аникин, Д.Я. Клеймёнов и Р.И. Кляшева (фото 2-4) уделяли совершенствованию учебно-методической работы. Г.Д. Аникин стал пионером балльно-рейтинговой системы оценки знаний студентов в ЧГУ имени И.Н. Ульянова. Д.Я. Клеймёнов и Р.И. Кля-



Фото 2. Генрих Дмитриевич Аникин – первый заведующий кафедрой фармакологии



Фото 3. Дмитрий Яковлевич Клеймёнов – первый заведующий курсом биохимии

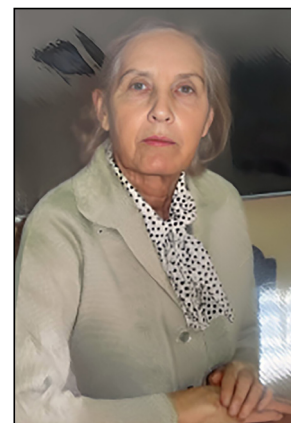


Фото 4. Раиса Ивановна Кляшева – первая заведующая кафедрой биохимии



шева внесли огромный вклад в учебно-методическое обеспечение дисциплины «Биохимия». Они разрабатывали учебные планы, лекции, семинарские занятия, издавали практикумы и учебные пособия, на основе которых строится нынешний учебно-методический комплекс.

Корифеи кафедр фармакологии и биохимии пользовались большим уважением и заслуженным авторитетом среди студентов, преподавателей медицинского факультета и практикующих врачей Чувашской Республики [1, 5]. Преподаватели и сами относились с доброжелательностью и любовью к студентам. Старались помочь всем: от лаборанта до начинающего свой путь в науке преподавателя, помогали и словом, и делом.

Опытные преподаватели делились знаниями и опытом, приглашали на свои лекции и лабораторные занятия. Такое поведение стало доброй традицией и способствовало омоложению состава кафедры.

На кафедру биохимии в 2001 г. пришла работать ассистентом Надежда Николаевна Викторovich – выпускница биолого-химического факультета Чувашского государственного педагогического университета имени И.Я. Яковлева. Ныне Н.Н. Викторovich опытный старший преподаватель, ведет занятия не только на русском, но и английском языке.

После ухода Г.Д. Аникина заведующим кафедрой фармакологии с 2004 по 2012 г. был назначен доктор медицинских наук, профессор Геннадий Васильевич Кокуркин. Он занимался вопросами междисциплинарной неврологии.

Необходимо отметить, что постоянными и ответственными помощниками преподавателей с 1979 г. по сегодняшний день являются лаборанты Людмила Михайловна Степанова и Наталья Николаевна Емельянова. Организация лабораторных занятий, обеспечение нужными реактивами, чистой, стерилизованной химической посудой, помощь в организации учебного процесса и чистота в научных кабинетах являются главной задачей лаборантов.

В 2012 г. произошло объединение кафедр фармакологии и биохимии. Заведующей объединенной кафедры фармакологии и биохимии стала Светлана Ивановна Павлова – выпускница медицинского факультета ЧГУ имени И.Н. Ульянова. Педагогическую деятельность начала на кафедре биохимии, прошла путь от ассистента до доцента на кафедре фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, где подготовила к защите кандидатскую и докторскую диссертации. В 2013 г. по инициативе С.И. Павловой к кафедре присоединили курс «Клиническая фармакология», и кафедра получила нынешнее название. К преподаванию дисциплины «Клиническая фармакология» были привлечены врачи-клинические фармакологи, доценты Ирина Владимировна Акулина и Светлана Михайловна Богданова.

В 2012 г. пополнение лабораторий новым научно-исследовательским оборудованием привело к возобновлению активной работы студенческого научного кружка. В последние годы студенты и их наставники публикуют научные статьи, выезжают на всероссийские и международные конференции и олимпиады, являются держателями грантов. Так, активный кружковец, впоследствии аспирант и преподаватель кафедры Елена Александровна Соленова под руководством С.И. Павловой получила грантовую поддержку Российского фонда фундаментальных исследований, что помогло ей оформить результаты научного труда и в 2022 г. защитить диссертацию на соискание кандидата наук.

С 2015 по 2021 г. коллектив значительно увеличился (фото 5). На должность доцента была принята Елена Николаевна Шамитова, кандидат биологических наук. Елена Николаевна является руководителем студенческого кружка по биохимии. В 2021 г. на должность профессора принят опытный преподаватель, доктор биологических наук Николай Александрович Кириллов. Преподавателями стали выпускники медицинского факультета ЧГУ имени И.Н. Ульянова: И.М. Данилова, О.В. Лебедев, Е.С. Макарова, К.С. Георгиева. Кроме них на кафедру пришли выпускники других вузов – О.А. Бортникова и Е.А. Гусева. Много надежд у заведующей кафедрой С.И. Павловой связано с новым поколением преподавателей, только начинающих свой путь в науке.



Фото 5. Коллектив кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии (2023 г.). Слева направо в верхнем ряду: О.А. Бортникова, Е.С. Макарова, О.В. Лебедев, Е.А. Гусева, Н.Н. Викторович, О.Б. Храмова, К.С. Георгиева, Н.А. Кириллов; в нижнем ряду: Н.Н. Емельянова, К.Г. Матьков, С.И. Павлова, Е.Н. Шамитова

На кафедре имеется своя библиотека учебно-методических и учебных пособий на русском и английском языках, авторами которых являются преподаватели кафедры. На сегодняшний день насчитывается более 40 учебных пособий для студентов. В библиотеке спросом пользуются пособия «Физиология, биохимия и фармакология мочеобразования» и «Биомембраны» основателей кафедры Г.Д. Аникина и Д.Я. Клейменова.

Свой солидный юбилей кафедра фармакологии, клинической фармакологии и биохимии отметила проведением научно-практической конференции «50-летний юбилей кафедры фармакологии и биохимии: история и перспективы». За 50 лет из небольшого коллектива энтузиастов кафедра превратилась в учебную базу, занимающуюся подготовкой студентов разных курсов и специальностей по дисциплинам «Биохимия», «Фармакология» и «Клиническая фармакология», а также постдипломной подготовкой врачей по вопросам рациональной фармакотерапии. К традициям, заложенным Г.Д. Аникиным, Д.Я. Клейменовым, Р.И. Кляшевой, относятся уважительно и бережно, стараются сохранить лучшее, внедрить новое. Сохранение преемственности поколений, искренняя заинтересованность молодежи в своем деле являются залогом успешности кафедры на долгие годы.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеева Н.Н., Андреев О.В., Вязова О.Г. и др. *55 лет в ногу со временем: к юбилею ЧГУ им. И.Н. Ульянова*. Чебоксары: Чуваш. кн. изд-во, 2022:96.
2. Вязова О.Г., Галошева О.Н., Данилов А.П. и др. *Полвека на ниве образования: к 50-летию ЧГУ имени И.Н. Ульянова*. Чебоксары: Чуваш. кн. изд-во, 2017:374.
3. Федоров А.А., Пэрадайн Н.А., Павлова С.И. К 40-летию образования кафедры фармакологии и биохимии медицинского факультета Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова. *Здравоохранение Чувашии*. 2013;4:86-88.
4. *Чувашская энциклопедия* [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://enc.cap.ru/> (дата обращения: 20.09.2022).
5. Павлова С.И., Шумилова Н.А. К 90-летию профессора Г.Д. Аникина – основателя кафедры фармакологии Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова. *Университет как фактор модернизации России: история и перспективы (к 55-летию ЧГУ имени И.Н. Ульянова)*. Материалы Международной научно-практической конференции. Чебоксары, 2022:72-75.

REFERENCES

1. Ageeva N.N., Andreev O.V., Vyazova O.G. et al. (2022). *55 let v nogu so vremenem: k yubileyu ChGU im. I.N. Ulyanova* [55 years in Step with the Times: to the Anniversary of I. N. Uliyanov ChuvSU], Cheboksary. Chuvash Book Printing Establishment, 96 p. (in Russ.)
2. Vyazova O.G., Galosheva O.N., Danilov A.P. et al. (2017). *Polveka na nive obrazovaniya: k 50-letiyu ChGU imeni I.N. Ulyanova* [Half a Century in the Field of Education: To the 50th Anniversary of I.N. Uliyanov ChuvSU], Cheboksary. Chuvash Book Printing Establishment, 374 p. (in Russ.)
3. Fedorov A.A., Peradain N.A., Pavlova S.I. (2013). [To the 40th Anniversary of Pharmacology and Biochemistry Department of the Medical Faculty of I. N. Uliyanov Chuvash State University] in *Zdravookhranenie Chuvashii* [Healthcare in Chuvashia], №4, pp. 86-88. (in Russ.)
4. *Chuvashskaya entsiklopediya* [Chuvash Encyclopedia], [Electronic resource]. Available at: <http://enc.cap.ru/> (accessed on: 20.09.2022). (in Russ.)
5. Pavlova S.I., Shumilova N.A. (2022). [To the 90th anniversary of Professor G.D. Anikin, the founder of the Department of Pharmacology of I.N. Uliyanov Chuvash State University]. *Universitet kak faktor modernizatsii Rossii: istoriya i perspektivy (k 55-letiyu ChGU imeni I.N. Ulyanova)*. [The University as a Factor of Russia's Modernization: History and Prospects (to the 55th Anniversary of I. N. Uliyanov ChuvSU). Proc. Sci. and Pract. Conf.], pp. 72-75. (in Russ., abstract in Eng.)



DOI 10.25589/GIDUV.2024.49.46.005

УДК 616.81-007.2

© Коллектив авторов, 2024

Поступила 22.01.2024 г.

**Ю.И. ДОЯН^{1,2}, О.С. КРЫМСКАЯ^{1,3},
А.С. КИСЕЛЕВА^{1,4}, К.П. КИЧЕРОВА⁵**

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МИАСТЕНИИ (краткий исторический экскурс)

¹Тюменский государственный медицинский университет,

²Областная клиническая больница №2,

³Городская поликлиника №5,

⁴Тюменская больница ФГБУЗ ЗСМЦ ФМБА России,

⁵Тюменский государственный университет, Тюмень

Доян Юлия Ивановна

доцент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-невролог неврологического отделения №3 Регионального сосудистого центра ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2», кандидат медицинских наук. SPIN-код: 2748-9442; Researcher ID: HLH-6473-2023; ORCID ID: 0000-0002-8486-496X

Крымская Олеся Сергеевна

доцент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая профилактическим отделением, врач-невролог ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №5», кандидат медицинских наук. ORCID: 0000-0001-6434-043

Киселева Анастасия Сергеевна

ординатор кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-невролог неврологического отделения Тюменской больницы ФГБУЗ ЗСМЦ ФМБА России. ORCID: 0009-0002-5531-6400

Кичерова Каролина Павловна

студентка 5-го курса по направлению «Биоинженерия и биоинформатика: молекулярная и клеточная биоинженерия» ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет» Минздрава России. ORCID ID: 0009-0007-6135-1401

Адрес для переписки:

625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Тел: +7 (3452) 28-74-47

E-mail: yul-gol25@yandex.ru



*Yu.I. DOYAN^{1,2}, O.S. KRYMSKAYA^{1,3},
A.S. KISELEVA^{1,4}, K.P. KICHEROVA⁵*

MODERN IDEAS ABOUT MYASTHENIA GRAVIS (a brief historical insight)

¹Tyumen State Medical University,

²Regional Clinical Hospital № 2,

³City polyclinic № 5,

⁴Tyumen hospital of the FSBHI West-Siberian Medical Center under the FMBA of Russia,

⁵Tyumen State University, Tyumen

Doyan Yulia Ivanovna

Associate Professor of the Neurology Department with a course in neu-ro-surgery at the Institute of Clinical Medicine of the FSBEI of HE «Tyumen State Medical University» under the Health Ministry of the Russian Federation, neurologist of the Neurological Department № 3 of the Regional Vascular Center at the SBHI of TR «Regional Clinical Hospital № 2», PhD in Medical Sciences. SPIN-code: 2748-9442; Researcher ID: HLH-6473-2023; ORCID ID: 0000-0002-8486-496X

Krymskaya Olesya Sergeevna

Associate Professor of Neurology Department with a course in neurosurgery at the Institute of Clinical Medicine of the FSBEI of HE «Tyumen State Medical University» under the Health Ministry of the Russian Federation, Head of the Preventive Department, neurologist at the SAHI of TR «City Polyclinic № 5», PhD in Medical Sciences. ORCID: 0000-0001-6434-043

Kiseleva Anastasia Sergeevna

resident of Neurology Department with a course in neurosurgery at the Institute of Clinical Medicine of the FSBEI of HE «Tyumen State Medical University» under the Health Ministry of the Russian Federation, neurologist at the Neurological Department of Tyumen Hospital of the FSBHI West-Siberian Medical Center under the FMBA of Russia, ORCID: 0009-0002-5531-6400

Kicherova Karolina Pavlovna

5th year student in the field of «Bioengineering and Bioinformatics: Molecular and Cellular Bioengineering» at the FSAEI of HE «Tyumen State University» under the Health Ministry of Russia. ORCID ID: 0009-0007-6135-1401

Address for correspondence:

625023, 54, Odesskaya Str., Tyumen

Tel: +7 (3452) 28-74-47

E-mail: yul-gol25@yandex.ru

Первые упоминания о миастении, классическом аутоиммунном заболевании, относятся к XVII веку. С тех пор существенно расширились представления о его клинических проявлениях и раскрыты патогенетические механизмы. Авторами приводятся литературные данные об истории открытия заболевания, эпидемиологии и основных патогенетических аспектах.

Ключевые слова: *миастения, нервно-мышечное заболевание, патогенез, история изучения.*

The first mention of myasthenia gravis, a classic autoimmune disease, dates back to the 17th century. Since then, understanding of its clinical manifestations has significantly expanded and its pathogenetic mechanisms have been revealed. The authors provide literature data



on the history of this disease discovery, its epidemiology and the main pathogenetic aspects.

Key words: *myasthenia gravis, neuromuscular disease, pathogenesis, history of study.*

Введение. Миастения (болезнь Эрба – Гольдфлама, *myasthenia gravis*) – классическое ауто-иммунное заболевание, основным клиническим признаком которого является патологическая мышечная утомляемость, обусловленная аутоагрессией с выработкой антител к различным антигенным мишеням периферического нейромоторного аппарата [1].

Достижения фундаментальных наук и различных отраслей неврологии – нейроиммунологии, нейрофизиологии, нейробиохимии, нейрогенетики, нейрорадиологии – позволили выделить основные этапы патогенеза миастении, однако остаются открытыми многие вопросы диагностики и лечения этого заболевания. Также существует необходимость более углубленного изучения этиологии, патогенеза, клинических проявлений и алгоритма дифференциальной диагностики [2-4].

На течение миастенического процесса могут оказывать воздействие пол, раса и прочие факторы. Понимание механизмов указанного влияния на клиническую картину заболевания способно существенно упростить задачу лечащему врачу и улучшить прогноз для пациента, повысить качество его жизни [5, 6].

Целями данного литературного обзора являются исследование эпидемиологии миастении, а также анализ различных этапов изучения данного заболевания, начиная с момента его первого описания в XVII веке и до современных патогенетических теорий миастении.

Материалы и методы. Обзор литературы проводился в 2 этапа. Первым шагом стал обзорный поиск по статьям, опубликованным с января 1999 по январь 2024 г. Обращались к следующим базам данных: SCOPUS, Web of Science, PubMed и Google Scholar. Был выбран первоначальный пул потенциально значимых исследований, посвященных этиопатогенетическим аспектам миастении.

В стратегии поиска использовались термины «история изучения миастении», «эпидемиология миастении», «этиология миастении», «патогенез миастении».

История изучения заболевания. По некоторым данным, первое упоминание о миастении встречается в летописях Virginian, описывающих индейского предводителя Опечанкэно, умершего в 1664 г.: «Чрезмерная усталость, с которой он столкнулся, разрушала его конституцию; его плоть стала размоченной; его сухожилия потеряли свой тонус и эластичность; и его веки были настолько тяжелы, что он не мог видеть, если бы они не были подняты его прислугой... он был не способен идти; но его дух возвышался выше руин его тела».

Наиболее раннее описание клиники миастении и прогрессирующего паралича приводится известным английским ученым-анатомом Томасом Уиллисом в 1672 г. [7]. Он так описывает клинику заболевания: «... женщина постепенно и временно теряла силу и возможность говорить, пока не стала молчать, как рыба». S. Wilks в 1877 г. представил случай бульбарного паралича с вовлечением дыхательной мускулатуры, закончившийся смертью. При аутопсии не было обнаружено никаких изменений. Клиническое изучение миастении началось с исследования профессора Вильгельма Эрба, немецкого невролога. В 1878 г. им были изложены данные о нескольких случаях заболевания миастенией и особо подчеркивалось отсутствие у всех пациентов мышечной атрофии и расстройств чувствительности. В честь него же была названа



данная патология, ранее именуемая синдромом Эрба – Гольдфлама. Вторая фамилия из этого названия принадлежит человеку, впервые описавшему и подчеркнувшему две характерные черты миастении: чрезвычайно выраженную мышечную утомляемость и склонность к ремиссиям. В противовес данным, отрицающим наличие изменений в структуре мышечной ткани, многие ученые в различные года, в том числе наши соотечественники Борис Моисеевич Гехт (организатор первого миастенического центра и школ нервно-мышечных болезней в нашей стране) и Александр Георгиевич Санадзе (профессор, доктор медицинских наук, врач-невролог), описали обнаруженные в процессе изучения особенностей заболевания мышечные атрофии. Однако стоит отметить, что выраженность атрофий была низкой и нестойкой, снижалась при улучшении состояния вплоть до полного исчезновения. Ключевым моментом в инструментальной диагностике миастении было открытие немецким неврологом Фридрихом Джолли в 1895 г. особенной электрической мышечной реакции при миастении [8]. Наблюдая за изменением электрической реакции мышц после нескольких стимуляций, Фридрих Джолли выявил различие между пресинаптическим и постсинаптическим электрическими потенциалами. Ему приписывают введение термина «*myasthenia gravis pseudoparalytica*» для обозначения выявленного расстройства.

Одним из этиопатогенетических факторов развития миастении признана патология тимуса, а именно тимомы и гиперплазия вилочковой железы. Впервые эту связь установили в 1901 г. Вейгерт и Лагнер, обнаружившие при аутопсии саркому тимуса у больного, погибшего от миастении [9]. Учитывая выявленную причинно-следственную связь, логичным решением стало оперативное удаление тимуса (тимэктомия) в лечебных целях при сочетании миастении с диагностированной патологией вилочковой железы. Впервые этот метод лечения был предложен в 1911 г. Ф. Зауэрбрухом. В нашей стране такая операция впервые была выполнена А.М. Дыхно в 1940 г., а первая успешная операция при тимоме – Б.В. Петровским в 1954 г. [9].

В продолжение изучения патогенеза заболевания в 1960 г. была выдвинута теория Симпсона об его аутоиммунной природе, основанная на установленной связи миастении с другими аутоиммунными заболеваниями. В рамках данной теории была предположена аутоагрессия к двигательным концевым пластинкам.

Среди известных личностей, в разное время страдавших миастенией, следует упомянуть Кристофера Робина Милна (сына Алана Александра Милна, автора знаменитого романа для детей «Винни-Пух»), Яну Чини Алиату ди Монтерале (дочь известного коллекционера Витторио Чини, которая в 1971 г. перенесла тимэктомию по поводу генерализованной миастении с нарушением дыхания, с хорошим терапевтическим эффектом, что позволило ей продолжить благотворительную деятельность в Италии, в частности, помогать детям, перенесшим полиомиелит) и Аристотеля Онассиса (одного из самых богатых людей мира, греческого судовладельца, супруга вдовы президента США Жаклин Кеннеди).

Эпидемиология. Эпидемиологические данные приводят различные значения распространенности миастении, в зависимости от географии, возраста и пола больных. В настоящее время наблюдается увеличение числа пациентов с миастенией во многих странах и континентах, однако показатели смертности относительно стабильны. Данный факт с большой вероятностью связан с улучшением технологий диагностики и лечения рассматриваемого заболевания. Глобальная частота встречаемости миастении с положительными антителами к



ацетилхолиновым рецепторам колеблется от 4 до 18 случаев на 1 млн человек. В зависимости от географического положения распространенность заболевания составляет от 1,5 до 17,9 или от 2,19 до 36,71 случая на 100000 населения. Это означает, что в Европе насчитывается от 56000 до 123000 пациентов и 60000 в США [10]. Большинство исследований сходится в том, что в молодом и среднем возрасте заболевание чаще встречается у женщин в соотношении примерно 1:3, в старших возрастных группах гендерные различия нивелируются. В настоящее время многими исследователями отмечается рост заболеваемости в пожилом и старческом возрасте.

Летальность при миастении в 1930-е гг. в первые два года после постановки диагноза достигала 90%. Развитие методов диагностики и лечения привело к снижению летальности к середине XX в. до 50%. В начале XXI в. смертность при миастении составила 5-7%, при тимоме и злокачественном течении у лиц старших возрастных групп – 70%.

Известно, что миастения может начинаться в любом возрасте. На протяжении многих лет она чаще дебютировала у женщин в 20-30 лет, у мужчин – в возрасте старше 50 лет. Дебют миастении до 16 лет регистрируется в 5-10% всех случаев болезни. Миастения в детском возрасте составляет 10-15% всех случаев миастении гравис и достаточно редко встречается в Европе и Северной Америке, в Китае же до 50 % заболевших детей имеют первые симптомы заболевания в возрасте до 15 лет. Впервые миастения у детей была диагностирована в 1877 г. S. Wilks, а вскоре W. Erb (1879).

Этиопатогенез. Миастения является патогенетически неоднородной болезнью. Данный факт связан с широким кругом антигенных целей нервно-мышечного синапса, вовлечением в патологический процесс белковых структур мышц, нейрональных холинорецепторов и ионных каналов аксона, различиями эффекторных воздействий антител, вызывающих не только дефицит рецепторов ацетилхолина на постсинаптической мембране, но и изменение функциональных свойств ионных каналов рецепторов, наличием или отсутствием патологии тимуса. Существует несколько патогенетических теорий миастении, которые основываются на современных данных о механизмах нервно-мышечного возбуждения и драматическом эффекте антител кураре. Ключевым для нервно-мышечной передачи является баланс ацетилхолина и ацетилхолинэстеразы. Основным звеном в цепочке патогенеза миастении является развитие аутоагрессии с выделением антител к никотиновым холинорецепторам концевой пластинки мышц, действиями которых являются вытеснение ацетилхолина в синапсах и блокирование нервно-мышечной передачи. Причинами такой аутоагрессии принято считать генетическую предрасположенность к нарушениям в иммунной сфере либо вследствие поражения тимуса. Особенности патогенеза в каждом конкретном случае могут обуславливать и устойчивость к некоторым видам терапии [11, 12]. Дополнительно имеет место особенность патологии нервно-мышечной передачи (поэтому электронейромиографическое обследование так информативно в случае миастении), в связи с которой существует деление на три типа:

– первый тип патологии нервно-мышечной передачи – дефицит рецепторов ацетилхолина на постсинаптической мембране, и связан он чаще с генерализованной формой без тимомы с дебютом в молодом возрасте;

– второй – вовлечение пресинаптической мембраны с патологией регуляции секреции медиаторов и дополнительной патологией мышечной ткани – миопатией, клинической формой которой чаще является генерализованная форма с тимомой либо туловищная без тимомы;



– третий – преобладание нарушений функции ионных каналов ацетилхолиновых рецепторов, превалирующая клиническая форма которого – краниобульбарная без тимомы.

Первая и вторая формы сопровождаются появлением антител к ацетилхолинорецепторам, вторая дополнительно обнаруживает антитела к мышечным компонентам – титину, в третьем случае антител к рецепторам и титину может не быть, однако выявляются антитела к специфической мышечной тирозинкиназе. Главную роль в развитии миастении играет аутоагрессия к ацетилхолинорецепторам, при этом в ходе изучения данного механизма была установлена направленность к каждому компоненту рецептора в той или иной степени, что подтверждается выявлением поликлональных антител ко всем субъединицам рецептора. Преобладают антитела к альфа-субъединице. При глазной форме миастении особенность заключается в связывании с гамма-субъединицей. Воздействие антител на рецептор идет в трех направлениях:

- 1) связывание с рецептором с активацией системы комплемента и формирование лизирующего постсинаптическую мембрану комплекса;
- 2) эндоцитоз ацетилхолинорецепторов;
- 3) блокирование связывания ацетилхолина с его рецепторами.

Дополнительно происходит разрушение синаптических складок и структурной модификации синапса. Мышечная специфическая тирозинкиназа (MuSK) является следующей антигенной мишенью; при развитии аутоагрессии к данному компоненту никогда не выявляются антитела к ацетилхолинорецепторам. Еще одна антигенная мишень – рианодиновые рецепторы саркоплазматического ретикулума (RyR), такие антитела аллостерически ингибируют рецепторы, затем нарушают высвобождение ионов кальция в ответ на возбуждение сарколемы, что ведет к нарушению функционирования актиномиозинового комплекса и далее к разобщению возбуждения и сокращения мышцы. Обнаружение таких антител, наряду с антителами к титину, ассоциировано с тимомой и поздним началом. Тимус же, в свою очередь, является органом первичной иммуногенности, и связано это с нарушением толерантности Т-лимфоцитов к ряду антигенных белков тимуса, в частности структурных аналогов никотиновых ацетилхолинорецепторов и белков поперечнополосатой мускулатуры. Таким образом, гиперплазия тимуса, а чаще тимома, обуславливает развитие и более злокачественное течение миастенического процесса. Большинство авторов получены данные, согласно которым патологию тимуса обнаруживают у 70-90% больных миастенией [1, 13-15].

В процессе изучения патогенеза миастении было также установлено, что целый ряд лекарственных препаратов может усугублять течение заболевания в связи с нарушением нервно-мышечной передачи в синапсах. К таким препаратам относят антибиотики (аминогликозиды, макролиды, фторхинолоны, доксициклин, тетрациклин), антималярийные средства (хинины, хлорохины), уросептики (препараты налидиксовой кислоты), антипсихотики (нейролептики), транквилизаторы (длительно действующие бензодиазепины, диазепам), противоэпилептические препараты (фенитоин, карбамазепин, габапентин, прегабалин), препараты, воздействующие на сердечно-сосудистую систему (селективные бета-блокаторы, в том числе глазные капли, селективные альфа-, бета-блокаторы (лабеталол), блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин), антиаритмики (хинидин, прокаинамид), салуретики (фуросемид, тиазидные (исключение спиронолактоны)), нервно-мышечные блокаторы (мио-



релаксанты любого вида, местные анестетики, препараты ботулотоксина), другие препараты (фторсодержащие кортикостероиды, Д-пеницилламин, альфа-интерферон, препараты магния, йодсодержащие контрастные вещества, статины, мерказолил) [16, 17]. Указанные препараты не только ухудшают течение уже имеющегося заболевания, но и сами при определенных обстоятельствах могут становиться пусковым фактором, провоцирующим дебют болезни.

Результаты. Изучение патогенеза заболевания является важным шагом к пониманию путей воздействия на различные звенья патологического процесса. Несмотря на большое количество работ, клиническая гетерогенность миастении, трудности ее диагностики, недостаточная прогнозируемость и высокая летальность при развитии кризов повышают актуальность изучения разных аспектов этого заболевания.

Таким образом, продолжающееся изучение механизмов развития патологического процесса при миастении не только способствует расширению представлений о его патогенезе, но и позволяет оптимизировать подходы к диагностике, лечению и реабилитации этого заболевания, предотвратить возможные осложнения и в целом улучшить качество жизни пациентов [18-21].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Доян Ю.И. *Миастения: от деталей патогенеза к лечебной тактике*. Тюмень, 2019.
2. Чухловина М.Л. Диагностика и лечение миастении (возрастные аспекты). СПб.: СпецЛит, 2018:207.
3. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Прилепская О.А. *Пропедевтика нервных болезней*. Учебник для студентов медицинских вузов. Тюмень, 2016.
4. Горбачевский А.В., Доян Ю.И., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Бимусинова М.Т. Использование шкал и опросников в неврологии и нейрореабилитации для оценки двигательных и чувствительных нарушений. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;4:33-36.
5. Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., Ахметьянов М.А. Связанное со здоровьем качество жизни в неврологической практике. *Академический журнал Западной Сибири*. 2022;18(3):25-34.
6. *«Качество жизни» в клинической практике*. Коллективная монография. Под ред. проф. П.Б. Зотова. Тюмень: Вектор Бук, 2022:352.
7. Фоминых Т.А., Дьяченко А.П., Кутя С.А., Захарова А.Н., Еремин А.В. Вклад Томаса Уиллиса (1621-1675) в нейроанатомию и клиническую неврологию (к 400-летию со дня рождения). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(12):91-95.
8. Роппер А.Х., Сэмюэлс М.А. Принципы неврологии Адамса и Виктора (9-е изд.). *McGraw Hill*. 2009;1241-2;1410.
9. Конькова Д.Ю. История исследования миастении – от описания симптомов до изучения патогенеза. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2015;3:103-107.
10. Vubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. The epidemiology of myasthenia gravis. *J Med Life*. 2021;14(1):7-16.
11. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Роль окислительного стресса в патогенезе неврологических заболеваний. *Медицинская наука и образование Урала*. 2019;20;2(98):192-195.
12. Ахметьянов М.А., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Нейротрофические и нейропротективные эффекты витамина D. Роль в нейродегенерации. *Научный форум. Сибирь*. 2022;8(1):18-22.
13. Доян Ю.И., Сидорова Ю.К., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Биохимический и клинический взгляд на нейротрофический фактор мозга (BDNF). *Медицинская наука и образование Урала*. 2018;19;1(93):165-169.
14. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Кичерова К.П. Вред и польза окислительного стресса. *Медицинская наука и образование Урала*. 2019;20;4(100):193-196.



15. Рейхерт Л.И., Кичерова О.А. Патогенетическое обоснование использования показателей, характеризующих антиоксидантный статус организма, в диагностике заболеваний нервной системы. *Академический журнал Западной Сибири*. 2019;15(1):48-49.
16. Hamel J, Cialfoni E. An Update: Myasthenia Gravis and Pregnancy. *Neurol Clin*. 2018;36(2):355-365.
17. Waters J. Management of Myasthenia Gravis in Pregnancy. *Neurol Clin*. 2019;37(1):113-20.
18. Доян Ю.И., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Граф Л.В. Комплаентность терапии как основная дефиниция успеха лечения: определение понятия и способы оценки. *Академический журнал Западной Сибири*. 2021;17(4):5-7.
19. Зотов П.Б., Любовь Е.Б., Скрябин Е.Г., Гарагашева Е.П. Качество жизни в клинической практике. *Девантология*. 2022;6(2):48-56. DOI: 10.32878/devi.22-6-02(11)-48-56
20. Кужина А.К., Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., Зотов П.Б., Доян Ю.И. Способы оценки приверженности к терапии при хронических заболеваниях. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2023;3:5-7.
21. Гурьянова Е.А., Тихоплав О.А., Журавлева Н.В. *Основы медицинской реабилитации*. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2019:460.

REFERENCES

1. Kicherova O.A., Reikher L.I., Doyan Yu.I. (2019). *Miasteniya: ot detalei patogeneza k lechebnoi taktike* [Myasthenia Gravis: from the Details of Pathogenesis to Therapeutic Tactics]. Tyumen. (in Russ.)
2. Chukhlovina M.L. (2018). *Diagnostika i lechenie miastenii (vozzrastnye aspekty)*. [Diagnosis and Treatment of Myasthenia Gravis (Age-Related Aspects)], Spb, SpetsLit Publ., 207 p. (in Russ.)
3. Kicherova O.A., Reikher L.I., Prilepskaya O.A. (2016). *Propedevtika nervnykh boleznei. Uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov* [Propaedeutics of Nervous Diseases. Study Guide for Medical Students]. Tyumen. (in Russ.)
4. Gorbachevskii A.V., Doyan Yu.I., Kicherova O.A., Reikher L.I., Bimusinova M.T. (2023). [The Use of Scales and Questionnaires in Neurology and Neurorehabilitation to Assess Motor and Sensory Disorders] in *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education], № 4, pp. 33-36. (in Russ., abstract in Eng.)
5. Reikher L.I., Kicherova O.A., Akhmet'yanov M.A. (2022). [Health-Related Quality of Life in Neurological Practice] in *Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri* [Academic Journal of Western Siberia], № 18(3), pp. 25-34. (in Russ., abstract in Eng.)
6. «Kachestvo zhizni» v klinicheskoi praktike (2022) [«Quality of Life» in Clinical Practice], Collective monograph. Edited by Prof. P.B. Zotov. Tyumen, Vektor Buk Publ., 352 p. (in Russ.)
7. Fominykh T.A., D'yachenko A.P., Kutya S.A., Zakharova A.N., Eremin A.V. (2021). [Contribution of Thomas Willis (1621-1675) to Neuroanatomy and Clinical Neurology (to the 400th Anniversary of His Birth)] in *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], №121(12), pp. 91-95. (in Russ., abstract in Eng.)
8. Ropper A.Kh., Semyuels M.A. (2009). [Adams and Victor's Principles of Neurology (9th ed.)], McGraw Hill Publ., pp. 1241-2;1410. (in Eng.)
9. Kon'kova D.Yu. (2015). [History of Myasthenia Gravis Research: from Symptom Description To Pathogenesis] in *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal* [Far Eastern Medical Journal], № 3, pp. 103-107. (in Russ., abstract in Eng.)
10. Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. The epidemiology of myasthenia gravis. *J Med Life*. 2021;14(1):7-16.
11. Kicherova O.A., Reikher L.I. (2019). [The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Neurological Diseases] in *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala* [Medical Science and Education of the Urals], № 20;2(98), pp. 192-195. (in Russ., abstract in Eng.)
12. Akhmet'yanov M.A., Kicherova O.A., Reikher L.I. (2022). [Neurotrophic and Neuroprotective Effects of Vitamin D. Its Role in Neurodegeneration] in *Nauchnyi forum. Sibir'* [Scientific Forum. Siberia], № 8(1), pp. 18-22. (in Russ., abstract in Eng.)



13. Doyan Yu.I., Sidorova Yu.K., Kicherova O.A., Reikhert L.I. (2018). [A Biochemical and Clinical View of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)] in *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala* [Medical Science and Education of the Urals], № 19;1(93), pp. 165-169. (in Russ., abstract in Eng.)
14. Kicherova O.A., Reikhert L.I., Kicherova K.P. (2019). [Harms and Benefits of Oxidative Stress] in *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala* [Medical Science and Education of the Urals], № 20;4(100), pp. 193-196. (in Russ., abstract in Eng.)
15. Reikhert L.I., Kicherova O.A. (2019). [Pathogenetic Substantiation of the Use of Indicators Characterizing the Antioxidant Status of the Organism in the Diagnosis of Diseases of the Nervous System] in *Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri* [Academic Journal of Western Siberia], № 15(1), pp. 48-49. (in Russ., abstract in Eng.)
16. Hamel J, Ciafaloni E. An Update: Myasthenia Gravis and Pregnancy. *Neurol Clin.* 2018;36(2):355-365.
17. Waters J. Management of Myasthenia Gravis in Pregnancy. *Neurol Clin.* 2019;37(1):113-20.
18. Doyan Yu.I., Kicherova O.A., Reikhert L.I., Graf L.V. (2021). [Therapy Compliance as the Main Definition of Treatment Success: Definition of the Concept and Methods of Assessment] in *Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri* [Academic Journal of Western Siberia], № 17(4), pp. 5-7. (in Russ., abstract in Eng.)
19. Zotov P.B., Lyubov E.B., Skryabin E.G., Garagasheva E.P. (2022). [Quality of Life in Clinical Practice] in *Deviantologiya* [Deviantology], № 6(2), pp. 48-56. DOI: 10.32878/devi.22-6-02(11)-48-56 (in Russ., abstract in Eng.)
20. Kuzhina A.K., Reikhert L.I., Kicherova O.A., Zotov P.B., Doyan Yu.I. (2023). [Ways to Assess Adherence to Therapy in Chronic Diseases] in *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya* [Palliative Medicine and Rehabilitation], № 3, pp. 5-7. (in Russ., abstract in Eng.)
21. Gur'yanova E.A., Tikhoplav O.A., Zhuravleva N.V. (2019). *Osnovy meditsinskoj reabilitatsii* [Fundamentals of Medical Rehabilitation], Cheboksary, Chuvash University Publ., 460 p. (in Russ.)