

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK

Том 28	№ 3	Volume 28
--------	-----	-----------

2025

«Таврический медико-биологический вестник» — рецензируемый научно-практический журнал.
Основан в 1998 году Ученым советом Крымского государственного медицинского университета
имени С. И. Георгиевского

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор
И. И. Фомочкина

Заместитель главного редактора
А. А. Биркун

Ответственный секретарь
М. А. Плотникова

Л. А. Балыкова, В. А. Белоглазов, В. И. Белоконев, Л. И. Бурячковская, А. Виткус,
А. А. Воробьев, Ю. Э. Доброхотова, Л. Дубаске, С. С. Дыдыкин, Е. В. Евстафьева, К. А. Ефетов,
С. И. Жадько, К. А. Зыков, И. И. Иванов, И. И. Каган, А. М. Кацев, И. Л. Кляритская,
Ю. Л. Криворутченко, А. В. Кубышкин, В. Ю. Михайличенко, В. Д. Пасечников, О. А. Притуло,
В. Е. Радзинский, А. Г. Резников, А. Ф. Романчишен, А. Н. Сулима, Г. М. Тарман, М. А. Топчиев,
О. С. Третьякова, А. Б. Хайтович, Т. А. Чеботарева, Е. Ю. Шаповалова, С. Э. Шибанов

АДРЕС РЕДАКЦИИ

295051, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7
ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного
Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского
E-mail: tmbv_ma@mail.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций Российской Федерации.
Свидетельство ПИ № ФС77-61811 от 18 мая 2015 года.

С 07 декабря 2015 года журнал включен в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук».

В соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 01.02.2022 г. №33-р о перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (далее - Перечень) и вступлением в силу новой редакции номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, утвержденной приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 №118, с изменениями, внесенными приказом Минобрнауки России от 27.09.2021 №886, журнал считается включенным в Перечень по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

- 3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 3.1.9. – Хирургия (медицинские науки);
- 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 3.1.20. – Кардиология (медицинские науки);
- 3.1.21. – Педиатрия (медицинские науки);
- 3.1.22. – Инфекционные болезни (медицинские науки);
- 3.1.23. – Дерматовенерология (медицинские науки);
- 3.1.24. – Неврология (медицинские науки);
- 3.1.26. – Фтизиатрия (медицинские науки);
- 3.1.27. – Ревматология (медицинские науки);
- 3.1.28. – Гематология и переливание крови (медицинские науки);
- 3.1.29. – Пульмонология (медицинские науки).

Статьи проходят рецензирование в соответствии с требованиями к рецензируемым научным журналам.

Статьи, опубликованные в журнале, индексируются в базе РИНЦ.

Территория распространения: Российская Федерация.

Периодичность выхода — 4 номера в год.

Печатается по решению Научно-технического совета
ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»,
протокол № 6 от 27.06.2025 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
295007, Республика Крым, г. Симферополь, пр-т Академика Вернадского, 4

Журнал основан в 1998 году. Издается 4 раза в год.

© ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

- Айзетуллова Г. Р., Осипов В. Ф., Балтримас В. С., Фролова А. С.**
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ5
Aizetullova G. R., Osipov V. F., Baltrimas V. S., Frolova A. S.
POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM5
- Михайличенко В. Ю., Еременко А. Н., Паршин Д. С., Долгополов В. П.**
ВЛИЯНИЕ СПОСОБОВ УРЕТРОВЕЗИКАЛЬНОГО АНАСТОМОЗОС ПРИ РАДИКАЛЬНОЙ
ПРОСТАТЭКТОМИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ МУЖЧИН 11
Mikhailichenko V. Yu., Eremenko A. N., Parshin D. S., Dolgoplov V. P.
INFLUENCE OF URETROVESICAL ANASTOMOSIS METHODS IN RADICAL PROSTATECTOMY ON THE
QUALITY OF LIFE IN MEN 11
- Шаталов А. Д., Ильченко Н. Ф., Матийцев А. Б., Андриенко И. Б.,
Гринцов Г. А., Зиядинов А. С.**
АНАЛИЗ КОГНИТИВНЫХ ОШИБОК ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОЙ ИШЕМИИ
КИШЕЧНИКА19
**Shatalov A. D., Ichenko N. F., Matiytsiv A. B., Andrienko I. B., Grintsov A. G.,
Ziyadinov A. S.**
ANALYSIS OF COGNITIVE ERRORS IN DIAGNOSIS OF CHRONIC MESENTERIAL BOWEL ISCHEMIA.....19

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

- Притуло О. А., Бородавкин Д. В., Бородуля А. А., Мараках М. Я. Н.**
ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ ФОРМЫ САРКОМЫ КАПОШИ23
Pritulo O. A., Borodavkin D. V., Borodulya A. A., Marakah M. Ya. N
DESCRIPTION OF CLINICAL CASES OF DISSEMINATED FORM OF KAPOSI'S SARCOMA.....23

ОБЗОРЫ

REVIEWS

- Дмитриевская М. И., Петрова Д. А., Молоков В. И.**
МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ НООТРОПОВ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ У БОЛЬНЫХ С
ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.....30
Dmitrievskaya M. I., Petrova D. A., Molokov V. I.
MECHANISMS OF INFLUENCE OF NOOTROPICS ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH
CHRONIC CEREBRAL CIRCULATION DISORDER.....30
- Зиядинов А. С., Ильченко Ф. Н., Кретов Е. И., Крисанов В. А.,
Аль-Сулами А. Р., Савельев О. В.**
СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ИСПОЛЬЗОВАНИИ БАЛЛОННЫХ КАТЕТЕРОВ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ
ПОКРЫТИЕМ У БОЛЬНЫХ СО СТЕНОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ37
**Ziyadinov A. S., Ichenko F. N., Kretov E. I., Krisanov V. A.,
Al-Sulami A. R., Saveliev O. V.**
CURRENT TRENDS IN THE USE OF DRUG-ELUTE BALLOON CATHETERS IN PATIENTS WITH CORONARY
ARTERY STENOSIS37

Кузнецова М. Ю., Гавриченко А. И., Лудчак М. З., Бородавкин Д. В., Прохоров Д. В., Нгема М. В.	
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ АРТРОПАТИЧЕСКОГО ПСОРИАЗА	44
Kuznetsova M. Yu., Gavrichenko A. I., Ludchak M. Z., Prokhorov D. V., Ngema M. V., Borodavkin D. V.	
MODERN METHODS OF NON-DRUG THERAPY OF ARTHROPATIC PSORIASIS	44
Слободян Е. И., Тотикова А. Р.	
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	54
Slobodian E. I., Totikova A. R.	
MODERN POSSIBILITIES AND PROSPECTS OF PERSONALIZED THERAPY OF DIABETIC RETINOPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS	54
Сулима А. Н., Дубровина С. О.	
ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННЫМ БЕСПЛОДИЕМ	69
Sulima A. N., Dubrovina S. O.	
MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY	69
Шаталов А. Д., Хацко В. В., Гербали О. Ю., Кузьменко А. Е., Шаталов С. А.	
АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕЧЁНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ	77
Shatalov A. D., Khatsko V. V., Gerbali O. Y., Kuzmenko A. E., Shatalov S. A.	
ACTUAL ASPECTS OF TREATMENT OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY	77

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

Айзетулова Г. Р.^{1,2}, Осипов В. Ф.^{1,2}, Балтримас В. С.², Фролова А. С.²

¹БУ «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн» Минздрава Чувашии, 428017, Московский проспект, 49, Чебоксары, Россия

²ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», 428015, Московский пр-т, д. 15, Чебоксары, Россия

Для корреспонденции: Айзетулова Гузель Рафаиловна, к.м.н., доцент, заместитель главного врача по медицинской части, врач-хирург БУ «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн», e-mail: daniyarchik2010@mail.ru

For correspondence: Aizetullova Guzel Rafailovna, PhD, Associate Professor, Deputy Chief Medical Officer, Surgeon at the Republican Clinical Hospital for War Veterans, e-mail: daniyarchik2010@mail.ru

Information about authors:

Aizetullova G. R., <https://orcid.org/0009-0008-9597-4145>

Osipov V. F., <https://orcid.org/0009-0004-2409-5734>

Baltrimas V. S., <https://orcid.org/0009-0000-9374-1577>

Frolova A. S., <https://orcid.org/0009-0001-1118-4998>

РЕЗЮМЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, характеризующееся гиперсекрецией паратгормона и гиперкальциемией. Хирургическое лечение, включая селективную паратиреоидэктомию и билатеральную ревизию шеи, остается золотым стандартом. Несмотря на преимущества методов, послеоперационные осложнения (парез гортанного нерва, гипопаратиреоз, синдром «голодных костей») остаются актуальной проблемой. Цель исследования состояла в проведении комплексного анализа структуры послеоперационных осложнений у пациентов с ПГПТ после селективной паратиреоидэктомии и/или билатеральной ревизии шеи. Материал и методы. Выполнен ретроспективный анализ 145 оперативных вмешательств (селективная паратиреоидэктомия и билатеральная ревизия шеи), проведенных в период 2014-2024 гг. в хирургическом отделении бюджетного учреждения Чувашской Республики «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн». Все пациенты прошли стандартное предоперационное обследование, включавшее УЗИ и сцинтиграфию с контрастированием. Результаты. После селективной паратиреоидэктомии осложнения отсутствовали. При билатеральной ревизии осложнения зафиксированы в 4,8% случаев: парез гортанного нерва - 0,7%, гипопаратиреоз - 2%, синдром «голодных костей» - 1,4%, кровотечение - 0,7%. По результатам гистологического исследования выявлены аденомы из главных клеток у 53,5% пациентов (n=78), светлых клеток - 17,2% (n=25), смешанные формы - 12,1% (n=18). Заключение. Селективная паратиреоидэктомия подтвердила свою эффективность и безопасность как метод выбора при ПГПТ. Билатеральная ревизия шеи сопряжена с определенным риском осложнений (4,8%). Качество предоперационной диагностики, опыт хирурга и применение современных технологий являются ключевыми факторами успешного лечения. Полученные данные подтверждают необходимость индивидуального подхода к выбору хирургической тактики. Проведенное исследование демонстрирует преимущества селективного подхода при лечении ПГПТ и определяет направления для оптимизации хирургической тактики.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, селективная паратиреоидэктомия, билатеральная ревизия шеи, послеоперационные осложнения, гипопаратиреоз, парез возвратного нерва.

POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Aizetullova G. R.^{1,2}, Osipov V. F.^{1,2}, Baltrimas V. S.², Frolova A. S.²

¹Republican Clinical Hospital for War Veterans, Cheboksary, Russia

²Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

SUMMARY

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is an endocrine disease characterized by hypersecretion of parathyroid hormone and hypercalcemia. Surgical treatment, including selective parathyroidectomy and bilateral neck revision, remains the gold standard. Despite the advantages of the methods, postoperative complications (laryngeal nerve paresis, hypoparathyroidism, «hungry bones» syndrome) remain an urgent problem. The goal of research was to conduct a comprehensive analysis of the structure of postoperative complications in patients with PHPT after selective parathyroidectomy and / or bilateral neck revision. Material and methods. A retrospective analysis of 145 surgical interventions (selective parathyroidectomy and bilateral neck revision) performed in the period 2014-2024 in the surgical department of the budgetary institution of the Chuvash Republic «Republican Clinical Hospital for War Veterans» was performed. All patients underwent standard preoperative examination, including ultrasound and contrast scintigraphy. Results. There were no complications after selective parathyroidectomy. With bilateral revision, complications were recorded in 4.8% of cases: laryngeal nerve paresis - 0.7%, hypoparathyroidism - 2%, «hungry bones» syndrome - 1.4%, bleeding - 0.7%. According

to the results of the histological examination, adenomas of chief cells were detected in 53.5% of patients (n = 78), clear cells - 17.2% (n = 25), mixed forms - 12.1% (n = 18). Conclusions. Selective parathyroidectomy has confirmed its efficacy and safety as a method of choice for PHPT. Bilateral revision of the neck is associated with a certain risk of complications (4.8%). The quality of preoperative diagnostics, the surgeon's experience and the use of modern technologies are key factors for successful treatment. The obtained data confirm the need for an individual approach to the choice of surgical tactics. The conducted study demonstrates the advantages of a selective approach in the treatment of PHPT and determines the directions for optimizing surgical tactics.

Key words: primary hyperparathyroidism, selective parathyroidectomy, bilateral neck revision, postoperative complications, hypoparathyroidism, recurrent nerve paresis.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, вызванное избыточной секрецией паратгормона изменёнными околощитовидными железами (ОЩЖ), приводящее к гиперкальциемии и нарушению кальций-фосфорного обмена [1].

ПГПТ занимает 3-е место по распространённости среди эндокринных патологий после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы, с заболеваемостью 40–100 случаев на 100 000 человек и распространённостью 0,5–3% [2].

По данным клинических рекомендаций, ПГПТ в 80–85% случаев вызван солитарной аденомой ОЩЖ, в 10–15% – гиперплазией, в 1–5% – раком ОЩЖ [1]. Этиология неясна, провоцирующие факторы включают облучение головы/шеи (≥ 1400 рад) и хронический дефицит витамина D [3; 4].

Первичный гиперпаратиреоз – сложная нозология, требующая особого подхода в лечении [5]. Традиционным методом остается паратиреоидэктомия через разрез по Кохеру с ревизией всех ОЩЖ [5,6]. В последнее время разработаны минимально-инвазивные методики: эндоскопические операции [7] и вмешательства под УЗ-контролем (склерозирование, лазерная коагуляция, радиочастотная абляция) [5; 8; 9].

Большой популярностью пользуется селективная паратиреоидэктомия, которая позволяет радикально удалить изменённую ОЩЖ с минимальным повреждением тканей [6; 8].

Цель исследования: анализ и определение структуры послеоперационных осложнений у пациентов с ПГПТ после селективной паратиреоидэктомии и билатеральной ревизии шеи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в бюджетном учреждении Чувашской Республики «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн» среди лиц с ПГПТ, находившихся на стационарном лечении в хирургическом отделении за 2014–2024 год. Были отобраны и проанализированы истории болезни 145 пациентов с диагнозом ПГПТ, которым были проведены селективная паратиреоидэктомия и/или билатеральная ревизия шеи. Исследование соответствует российским

и международным этическим нормам научного исследования, одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» 28.04.2025 г.

Целевая популяция определялась критериями включения и исключения. Критерии включения: подтвержденный лабораторно ПГПТ, требующий хирургического лечения. Критерии исключения: вторичный/третичный гиперпаратиреоз, случаи без топической верификации аденомы/гиперплазии ОЩЖ.

В период предоперационной подготовки проводили УЗИ и сцинтиграфию с контрастированием для визуализации ОЩЖ, а также коррекцию сопутствующих заболеваний и седативную терапию.

Операции (селективная паратиреоидэктомия и билатеральная ревизия шеи) выполнялись под общей анестезией через разрез по Кохеру. Селективный метод предполагал удаление изменённой ОЩЖ через мини-доступ, а при билатеральной ревизии осматривали все зоны. Использовали нейромониторинг возвратного гортанного нерва (InomedC2), гармонический скальпель (Ethicon Harmonic), электрокоагулятор (ErbeVio). Интраоперационно применяли бинокулярную лупу и экспресс-анализ паратгормона (Cobase 411), критерием успеха считали снижение $iPTH > 50\%$.

Из 145 пациентов у 132 (91%) выполнена селективная операция (одиночная аденома), у 13 (9%) – билатеральная ревизия (множественные аденомы). Послеоперационное наблюдение длилось 5–7 суток.

Всем пациентам выполняли гистологическое исследование операционного материала, микроскопию и верификацию клинического диагноза в патологоанатомическом отделении БУ «РБСМЭ» МЗ ЧР.

Статистический анализ данных исследования выполнялся с использованием программного обеспечения «Microsoft Office Excel 7.0» и «Statistica 7.0» на персональном компьютере. В ходе анализа применялись методы точечной оценки параметров генеральной совокупности (выборочные характеристики). Для качественных переменных

представлены значения частоты встречаемости признака (в процентах).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемая группа включала 145 пациентов с ПГПТ, из них — 136 женщин (94%), 9 мужчин (6%). Соотношение — 1:15 соответственно. Возрастной диапазон пациентов — 33–78 лет, 78% находились в возрасте 55 лет. Практически у всех стаж болезни составлял 1–4 года, за исключением приведенного ниже клинического случая.

Современные хирургические подходы к лечению ПГПТ включают широкий спектр вмешательств — от малоинвазивных до расширенных. В рамках нашего исследования (n=145) особый интерес представляют два клинических случая: успешная селективная паратиреоидэктомия у 64-летней пациентки, и билатеральная ревизия шеи у 63-летней пациентки, что наглядно демонстрирует дифференцированный подход к выбору хирургической тактики в зависимости от клинической ситуации.

Пациентка Н., 64 года, поступила в хирургическое отделение БУ «РКГВВ» 20.03.2023 г. Жалобы на опухолевидное образование в области шеи, слабость, боли в костях, потливость, сердцебиение и нарушение сна. В анамнезе перелом лучевой кости в 2013 году при падении с высоты. По данным FRAX риск перелома составил 15% (оранжевая зона), а денситометрия (ДЭХА, декабрь 2022) выявила остеопению. С января 2023 года получает терапию алендроновой кислотой с хорошей переносимостью. По результатам УЗИ ЩЖ в ноябре 2022 г. отмечено увеличение общего объема органа с узловыми образованиями в обеих долях (более 2 см, TI-RADS 3). (декабрь 2022) Выявлены гипокумулятивные узлы в левой доле на фоне гипертиреоидного типа накопления (4,1% при норме до 4%). По результатам сцинтиграфии ЩЖ от 27.02.2023г.: образование левой верхней паращитовидной железы, а также очаг с умеренной метаболической активностью в нижней трети правой доли щитовидной железы. При тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) от 16.01.2023 обнаружены справа (пункты 9–12) — коллоид, кровь, макрофаги, единичные группы тиреоцитов (Bethesda I), слева (пункты 13–16) — картина хронического аутоиммунного тиреоидита (Bethesda II). В декабре 2022 года впервые зарегистрировано повышение уровня кальция (3,01 ммоль/л при норме 2–2,75) и снижение фосфора. В динамике (январь 2023) гиперкальциемия сохранялась. Гормональный профиль (декабрь 2022): паратгормон (ПТГ) — 17,8 нмоль/л, кальцитонин — 9,81 пг/мл (реф. 0–6,4), витамин D — 32,6 нг/мл. Эндокринологом был выставлен диагноз первичный гиперпаратиреоз,

аденома левой верхней паращитовидной железы. 22.03.2023 г. выполнена селективная паратиреоидэктомия с интраоперационным мониторингом уровня ПТГ. Интраоперационные данные: обнаружена аденома левой верхней паращитовидной железы размером 1,8×1,5 см, через 10 минут после удаления аденомы отмечено снижение уровня ПТГ на 72% от исходного (до 4,9 нмоль/л), что подтвердило успешность операции, остальные паращитовидные железы не визуализировались как патологически измененные, билатеральная ревизия не проводилась. В послеоперационном периоде уровень кальция нормализовался в первые сутки (2,35 ммоль/л), гистологическое исследование подтвердило диагноз аденомы паращитовидной железы.

Данный случай демонстрирует успешное хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза методом селективной паратиреоидэктомии. Использование интраоперационного ПТГ-мониторинга позволило избежать излишней травматизации и подтвердить радикальность вмешательства. В отдаленном периоде ожидается улучшение костного метаболизма и регресс симптомов гиперкальциемии.

Пациентка В., 63 года, поступила в хирургическое отделение БУ «РКГВВ» 16.10.2023 г. Жалобы на выраженную общую слабость, хронические боли в поясничном отделе позвоночника, уменьшение роста на 2 см за 2 года, эмоциональную лабильность. В анамнезе множественные низкоэнергетические переломы с 2019 г. (лучевая кость — 3 эпизода, голеностопный сустав); диагностированный остеопороз (с 2020 года); сердечно-сосудистая патология (атеросклероз, пролапс митрального клапана). На УЗИ ОЩЖ выявлено образование 1,8 см. позади нижнего полюса левой доли щитовидной железы. По результатам сцинтиграфии с ^{99m}Tc-сестамиби визуализируется очаг повышенного накопления в левой нижней паращитовидной железе. По результатам лабораторного исследования: ПТГ 450 пг/мл, кальций общий — 3,2 ммоль/л, ионизированный Ca — 1,6 ммоль/л, фосфор — 0,57 ммоль/л, витамин D — 32,4 нг/мл. При КТ позвоночника выявлены множественные дегенеративные изменения. Эндокринологом был выставлен диагноз первичный гиперпаратиреоз, аденома околощитовидных желез (предположительно нижней левой). 20.10.2023 выполнена билатеральная ревизия паращитовидных желез. Интраоперационные данные: атипичное расположение аденомы (ретроэзофагеальная позиция), гиперплазия контралатеральной паращитовидной железы, технические сложности визуализации, через 10 минут после удаления аденомы отмечено снижение ПТГ — более 50% от исходного (180 пг/мл), что под-

твердило успешность операции, верхние ОЩЖ с обеих сторон нормальных размеров (по 30-40 мг.). В послеоперационном периоде наблюдались гипокальциемический криз (Са — 1,8 ммоль/л на 2-е сутки), двусторонний парез гортанных нервов (подтвержден ларингоскопией), длительный гипопаратиреоз (ПТГ <5 пг/мл в течение 3 месяцев).

Представленный случай демонстрирует важность тщательной предоперационной визуализации, риски билатерального доступа при атипичной анатомии, ключевое значение интраоперационного мониторинга ПТГ и сложности коррекции послеоперационного гипопаратиреоза. Несмотря на обоснованность билатеральной ревизии парашитовидных желез, вмешательство привело к парезу гортанного нерва, подчеркивая необходимость строго индивидуального подхода к выбору хирургической тактики при первичном гиперпаратиреозе.

Результаты исследования (n=145) показали, что после проведенной селективной паратиреоидэктомии осложнения у пациентов не наблюдались. После билатеральной ревизии шеи осложнения наблюдались у 7 пациентов, включая вышеописанного пациента, что составляет 4,8% от общего числа прооперированных больных.

Послеоперационные осложнения включали несколько клинически значимых состояний. Раннее послеоперационное кровотечение, потребовавшее ревизии раны, наблюдалось в 0,7% (n=1) случаев без последующих рецидивов. В 0,7% (n=1) случаев отмечался парез возвратного гортанного нерва, проявлявшийся дисфонией и инспираторной одышкой при физической нагрузке, с полным восстановлением функции в течение 3-6 месяцев. Транзиторный гипопаратиреоз развился у 2% (n=3) пациентов, сопровождаясь характерной нейромышечной симптоматикой в виде судорог и тонических мышечных спазмов. Синдром «голодных костей» диагностирован у 1,4% (n=2) больных с типичными проявлениями в виде оссалгий, артралгий и астенического синдрома.

Для коррекции гипопаратиреоза и гипокальциемии применяли препараты кальция и витамина D, что привело к улучшению состояния через 5 месяцев.

Гистологически у всех пациентов выявлены доброкачественные образования парашитовидной железы. Аденомы ОЩЖ состоят из: главных клеток — 53,5% (n=78), светлых клеток — 17,2% (n=25), смешанные формы — 12,1% (n=18).

ОБСУЖДЕНИЕ

До сегодняшнего дня ПГПТ характеризовался низкой выявляемостью из-за неспецифической симптоматики (слабость, остеопороз) и поздней диагностики (до 10 лет). Однако заболеваемость

растет благодаря совершенствованию диагностики и накоплению клинического опыта. ПГПТ имеет медико-социальное значение, поражая преимущественно женщин трудоспособного возраста.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследования Joel T. Adler, Rebecca S. Sippel и Herbert C., подтверждающего, что хирургическое вмешательство сохраняет статус «золотого стандарта» в лечении первичного гиперпаратиреоза. Оперативный метод демонстрирует высокую эффективность в профилактике остеопении и коррекции метаболических нарушений, что верифицируется гистологически. Кроме того, он обеспечивает нормализацию уровня паратгормона и восстановление кальциевого гомеостаза [10].

Дискуссионным остается вопрос рутинного интраоперационного мониторинга ПТГ, что показывают в своем исследовании Stepansky A., Gold-Deutch R. и др. [13]. Barczyński M., Cichoń S и др. доказали, что при совпадении данных УЗИ и сцинтиграфии эффективность селективной паратиреоидэктомии достигает 97% [14].

Селективная паратиреоидэктомия представляет собой эффективный и малотравматичный метод хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза, характеризующийся минимальным риском интра- и послеоперационных осложнений при строгом соблюдении современных хирургических протоколов, что подтверждается также в исследовании Bellantone R., Raffaelli M. и др. [7].

Нами было отмечено, что ключевые факторы успеха оперативного лечения: специализированные центры, современное оборудование (бинокулярная оптика, гармонический скальпель, нейромониторинг), опыт хирургической бригады.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании показано, что селективная паратиреоидэктомия — эффективный и безопасный метод лечения ПГПТ без осложнений при соблюдении хирургических стандартов. Билатеральная ревизия шеи ассоциирована с риском осложнений (парез нерва, гипокальциемия и др.), но их частота минимизируется тщательной предоперационной подготовкой, высокой квалификацией хирурга, использованием щадящих техник и современного оборудования, своевременной послеоперационной коррекцией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Первичный гиперпаратиреоз: клинические рекомендации. URL: <https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic->

recomendations/pervichnyy_giperparatireoz.pdf. (Дата обращения: 04.04.2025).

2. Ниязова Н. Ф., Турсунова С. Б. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза. Вестник Авиценны. 2024;26(2):294-307. doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-2-294-307.

3. Фархутдинова Л. М. Первичный гиперпаратиреоз: современные представления и клиническое наблюдение. Архив внутренней медицины. 2020;10.2(52):94-101. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-2-94-101.

4. Marcocci C., Brandi M. L., Scillitani A., Corbetta S., Faggiano A., Gianotti L., Migliaccio S., Minisola S., Marcocci C. Italian Society of Endocrinology Consensus Statement: definition, evaluation and management of patients with mild primary hyperparathyroidism. Journal of Endocrinological Investigation. 2015;38(5):577. doi:10.1007/s40618-015-0261-3.

5. Долидзе Д. Д., Мумладзе Р. Б., Варданян А. В., Сиукаев О. Н. Метод хирургического лечения больных с первичным гиперпаратиреозом, обусловленным солитарной аденомой околощитовидной железы. Анналы хирургии. 2012;4:131-134.

6. Слепцов И. В., Черников Р. А., Бубнов А. Н., Чинчук И. К., Макарьин В. А., Карелина Ю. В., Успенская А. А., Новокшонов К. Ю., Федоров Е. А., Семенов А. А., Федотов Ю. Н., Тимофеева Н. И. Малоинвазивные операции в лечении первичного гиперпаратиреоза. Эндокринная хирургия. 2012;6(4):36-38. doi:10.14341/2306-3513-2012-4-24-33.

7. Bellantone R., Raffaelli M., Crea D. E., Traini E. Minimally-invasive parathyroid surgery. Acta Otorhinolaryngol. Ital., 2011;31(4):207-215.

8. Butt H. Z., Husainy M. A., Bolia A., London N. J. Ultrasonography alone can reliably locate parathyroid tumours and facilitates minimally invasive parathyroidectomy. Ann. R. Coll. Surg. Engl. 2015;97(6):420-424. doi: 10.1308/003588415X14181254790202.

9. Пампутис С. Н., Лопатникова Е. Н., Александров Ю. К. Чрескожная лазерная абляция при хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза. Современные проблемы науки и образования. 2021;2. doi:10.17513/spno.30721.

10. Joel T. Adler, Rebecca S. Sippel, Herbert C. The Influence of Surgical Approach on Quality of Life After Parathyroid Surgery. Annals of Surgical Oncology. 2008;15(6):1559-1565. doi:10.1245/s10434-008-9879-0

11. Долидзе Д. Д., Мумладзе Р. Б., Варданян А. В., Сиукиев О. Н., Джигкаев Т. Д., Шие М. Комплексный подход при хирургическом лечении больных с первичным гиперпаратиреозом. Эндокринная хирургия. 2013;3:41-47.

12. Carling T., Udelsman R. Focused Approach to Parathyroidectomy. World J Surg. 2008;3(27):1512-1517. doi:10.1007/s00268-008-9567-z.

13. Stepansky A., Gold-Deutch R., Poluksht N., Hagag Ph., Benbassat C., Mor A., Aharoni D., Wassermann I., Halpern Z., Halevy A. Intraoperative Parathormone Measurements and Postoperative Hypocalcemia. IMAJ. 2010;12: 207-210. doi:10.1007/s00268-016-3514-1.

14. Barczyński M., Cichoń S., Konturek A. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy versus open minimally invasive parathyroidectomy for a solitary parathyroid adenoma: a prospective, randomized, blinded trial. World J Surg. 2006;30:721-731. doi:10.1007/s00268-005-0312-6.

REFERENCE

1. Primary hyperparathyroidism: clinical recommendations. URL: https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/pervichnyy_giperparatireoz.pdf (Accessed 04.04.2025).

2. Niyazova N. F., Tursunova S. B. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. Avicenna's Messenger. 2024;26(2):294-307. (Russ.). doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-2-294-307.

3. Farkhutdinova L. M. Primary hyperparathyroidism: modern concepts and clinical observation. Archive of Internal Medicine. 2020;10.2(52):94-101. (Russ.). doi:10.20514/2226-6704-2020-10-2-94-101.

4. Marcocci C., Brandi M. L., Scillitani A., Corbetta S., Faggiano A., Gianotti L., Migliaccio S., Minisola S., Marcocci C. Italian Society of Endocrinology Consensus Statement: definition, evaluation and management of patients with mild primary hyperparathyroidism. Journal of Endocrinological Investigation. 2015;38(5):577. doi:10.1007/s40618-015-0261-3.

5. Dolidze D. D., Mumladze R. B., Vardanyan A. V., Siukaev O. N. Method of surgical treatment of patients with primary hyperparathyroidism caused by solitary parathyroid adenoma. Annals of Surgery. 2012. 4:131-134. (Russ.).

6. Sleptsov I. V., Chernikov R. A., Bubnov A. N., Chinchuk I. K., Makarin V. A., Karelina Yu. V., Uspenskaya A. A., Novokshonov K. Yu., Fedorov E. A., Semenov A. A., Fedotov Yu. N., Timofeeva N. I. Minimally invasive surgery in the treatment of primary hyperparathyroidism. Endocrine surgery. 2012;6(4): 36-38. (Russ.). doi:10.14341/2306-3513-2012-4-24-33.

7. Bellantone R., Raffaelli M., Crea D. E., Traini E. Minimally – invasive parathyroid surgery. Acta Otorhinolaryngol. Ital., 2011;31(4):207-215.

8. Butt H. Z., Husainy M. A., Bolia A., London N. J. Ultrasonography alone can reliably locate

parathyroid tumours and facilitates minimally invasive parathyroidectomy. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2015;97(6):420-424. doi:10.1308/003588415X14181254790202.

9. Pamputis S. N., Lopatnikova E. N., Alexandrov Yu. K. Percutaneous laser ablation in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Modern problems of science and education.* 2021;2. (Russ.). doi:10.17513/spno.30721.

10. Joel T. Adler, Rebecca S. Sippel, Herbert C. The Influence of Surgical Approach on Quality of Life After Parathyroid Surgery. *Annals of Surgical Oncology.* 2008;15(6):1559-1565. doi: 10.1245/s10434-008-9879-0

11. Dolidze D.D., Mumladze R.B., Vardanyan A.V., Siukaev O.N., Dzhigkaev T.D., Shye M. An integrated approach in the surgical treatment

of patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine Surgery.* 2013;3:41-47 (Russ.).

12. Carling T., Udelsman R. Focused Approach to Parathyroidectomy. *World J Surg.* 2008;32(7):1512-1517. doi:10.1007/s00268-008-9567-z.

13. Stepansky A., Gold-Deutch R., Poluksht N., Hagag Ph., Benbassat C., Mor A., Aharoni D., Wassermann I., Halpern Z., Halevy A. Intraoperative Parathormone Measurements and Postoperative Hypocalcemia. *IMAJ.* 2010;12: 207-210. doi:10.1007/s00268-016-3514-1.

14. Barczyński M., Cichoń S., Konturek A. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy versus open minimally invasive parathyroidectomy for a solitary parathyroid adenoma: a prospective, randomized, blinded trial. *World J Surg.* 2006;30:721-731. doi:10.1007/s00268-005-0312-6.

ВЛИЯНИЕ СПОСОБОВ УРЕТРОВЕЗИКАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА ПРИ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ МУЖЧИН

Михайличенко В. Ю.¹, Еременко А. Н.¹, Паршин Д. С.², Долгополов В. П.¹

¹Многопрофильная клиническая больница им. Святителя Луки ФГАУ ВО «Крымский Федеральный Университет им. В. И. Вернадского»

²ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России

Для корреспонденции: Паршин Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, e-mail: parshin.doc@gmail.com

For correspondence: Dmitry S. Parshin, MD, Associate Professor, Astrakhan State Medical University, e-mail: parshin.doc@gmail.com

Information about authors:

Mykhaylichenko V. Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4204-5912>

Eremenko A. N., <https://orcid.org/0000-0002-5318-6561>

Parshin D. S., <http://orcid.org/0000-0002-1050-7716>

Dolgoplov V. P., <https://orcid.org/0000-0002-7223-1700>

РЕЗЮМЕ

Цель. Сравнить различные способы формирования уретровезикальных анастомозов при радикальной простатэктомии. Материал и методы. Проанализированы результаты лапароскопической радикальной простатэктомии у 65 пациентов (T2b, Gleason < 7, ISUP ≤ II, ПСА < 10 нг/мл) с очаговым типом роста опухоли. Пациенты разделены на 4 группы в зависимости от метода формирования уретровезикального анастомоза: одиночные узловые швы, обвивной шов, одиночные швы с цианакрилатным клеем и анастомоз двумя нитями. Оценивались осложнения (Clavien – Dindo), сроки удаления катетера, IPSS, QoL и IIEF (3-11 месяцев после операции). Статистический анализ проводился с использованием критериев Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни и Вилкоксона (Statistica v.17.0). Результаты. В 1-й группе пациентов катетер был удален через 4,5 суток, во второй группе в среднем на 4-е сутки, в третьей группе получены наиболее ранние сроки удаления катетера составляющие 3,9 суток, в четвертой группе сроки удаления составили 5,2 дня. Сразу после удаления катетера во всех групп восстановилось мочеиспускание, ни в одной из групп не потребовалась повторная катетеризация. При исследовании качества жизни и мочеиспускания (QoL, IPSS) оказалось, что наилучшие показатели оказались в 3-й группе больных ($p \leq 0,05$). Качество жизни больных в 1-й и 3-й группах через 12 месяцев после операции статистически значимо не отличались. При исследовании влияния на эректильную и оргазмическую функции статистически значимой зависимости от способа наложения уретровезикального анастомоза не обнаружено ($p \geq 0,05$). Заключение. Использование цианакрилатного биоразлагаемого клея при наложении уретровезикального анастомоза при простатэктомии уменьшает сроки стояния уретрального катетера, сокращает сроки реабилитации, улучшает качество жизни и мочеиспускания в отдаленном периоде.

Ключевые слова: рак простаты, везико-уретральный анастомоз, лапароскопическая простатэктомия, цианакрилатный клей, качество жизни

INFLUENCE OF URETROVESICAL ANASTOMOSIS METHODS IN RADICAL PROSTATECTOMY ON THE QUALITY OF LIFE IN MEN

Mikhailichenko V. Yu.¹, Eremenko A. N.¹, Parshin D. S.², Dolgoplov V. P.¹

¹Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

SUMMARY

Purpose of the resesrch. To compare different methods of forming urethrovesical anastomoses during radical prostatectomy. Material and methods. The results of laparoscopic radical prostatectomy in 65 patients (T2B, Gleason <7, ISUP ≤ II, PSA <10 ng/ml) with a focal type of tumor growth. Patients are divided into 4 groups, depending on the method of forming urethrovesical anastomosis: a single nodal seam, an indignant seam and single seams with cyanacrilation glue and anastomosis with two threads. Complications were evaluated (Clavien-Dindo), the deadlines for removal of the catheter, IPSS, QoL and IIEF (3-11 months after surgery). Statistical analysis was performed using the Kruskal-Wallis, Mann-Whitney and Wilcoxon tests (Statistica v.17.0). Results. In the first group of patients the catheter was removed after 4.5 days, in the second group on average on 4 days, in the third group the earliest catheter removal times were 3.9 days, in the fourth group the removal times were 5.2 days. Urination was restored immediately after catheter removal in all groups, and no re-catheterization was required in any of the groups. When studying the quality of life and urination (QoL, IPSS), it turned out that the best indicators were in the 3rd group of patients ($p \leq 0.05$). The quality of life of patients in the 1st and 3rd groups 12 months after the operation did not differ statistically significantly. When studying the effect on erectile and orgasmic functions, no statistically significant dependence on the method of applying urethrovesical anastomosis

was found ($p \geq 0.05$). Conclusion. The use of cyanoacrylate biodegradable glue in case of urethrovesical anastomosis during prostatectomy reduces the deadlines for the urethral catheter, reduces rehabilitation and improves the quality of life and urination in the remote period.

Key words: prostate cancer, vesicoureteral anastomosis, laparoscopic prostatectomy, cyanoacrylate glue, quality of life

В 2023 году на территории России зарегистрировано 213,8 случаев рака предстательной железы на каждые 100 тысяч человек. Из этих случаев 49,7% были подвергнуты радикальному лечению с применением хирургического вмешательства [1]. Радикальная простатэктомия, осуществляемая как открытым способом, так и с использованием малоинвазивных лапароскопических или робот-ассистированных методов, является основным хирургическим решением [2; 3]. Хотя простатэктомия была разработана более 120 лет назад, техника операции продолжает изменяться с целью снижения числа осложнений и улучшения состояния пациентов после операции [4].

Качество мочеиспускания после хирургического вмешательства является одним из ключевых факторов, влияющих на качество жизни пациента после достижения онкологического результата лечения [5]. Вероятность возникновения недержания мочи составляет до 15% [6]. Современные исследования показывают, что этот показатель неуклонно снижается благодаря лучшему пониманию анатомии и физиологии процессов удержания мочи и усовершенствованию хирургических техник [7; 8].

В последние годы стало ясно, что сохранение максимальной длины простатической уретры, включающей мышечные элементы сфинктеров, играющих ключевую роль в удержании мочи, имеет первостепенное значение [9]. Не менее важным считается использование нервосберегающих техник там, где это возможно с учетом онкологической ситуации, поскольку сосудисто-нервные пучки существенно способствуют улучшению качества мочеиспускания [10; 11]. Эти методы применяются на стадии удаления предстательной железы, после чего следуют реконструктивные работы по восстановлению структуры мочеиспускательного канала. Активно внедряются методы передней и задней реконструкции структур, поддерживающих уретру, и восстановления перипростатического пространства, демонстрирующие хорошие результаты [12]. Тем не менее, ключевым этапом остается формирование везикоуретрального анастомоза [13]. Грамотно выполненный анастомоз уменьшает риск послеоперационного недержания мочи, а его герметичность позволяет ускорить удаление катетера и сократить время реабилитации пациента [14].

Цель исследования – сравнить различные способы формирования уретровезикальных анастомозов при радикальной простатэктомии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данном исследовании будут оцениваться пациенты, которым выполнялась радикальная простатэктомия с сохранением и реконструкцией проксимальной и дистальной простатической уретры. Техника операции описана ранее [15]. Критерии для отбора пациентов следующие: очаговый тип роста опухоли — по данным магнитнорезонансной томографии, стадия не более T2b, шкала Gleason < 7 баллов (3 + 4), гистологическая классификация ISUP (International Society of Urologists) ≤ II группа, простатоселективный антиген крови ≤ 10 нг/мл. Фактически, при данной технике операции и сохранении максимальной длины уретры, формируется уретроуретральный анастомоз, однако для упрощения и понимания мы будем его называть «уретро-везикальный» анастомоз, поскольку формируется между дистальной уретрой и участком проксимальной уретры от шейки мочевого пузыря. Исследование выполнено в соответствии положениями Хельсинкской декларации (пересмотренной в Форталезе, Бразилия, в октябре 2013 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Имеется положительное заключение локального этического комитета (протокол №21 от 22.11.2024 г.)

Для исследования были отобраны 65 пациентов. Возраст от 43 до 85 лет. Поскольку всем пациентам выполнялась нервосберегающая простатэктомия с реконструкцией уретры, они соответствовали критериям отбора для данной операции. Техника вмешательства была идентична во всех случаях. Выполнялась радикальная робот-ассистированная лапароскопическая простатэктомия с сохранением и реконструкцией простатической уретры. На этапе выделения уретры от шейки последняя не пересекается, происходит диссекция вдоль мышечных волокон детрузора, продолжающихся до середины простаты, на 1,5–2 см дистальнее шейки. Затем уретра пересекается на катетере Foley. Выделение задней и боковых поверхностей производится стандартным методом, с сохранением максимально возможного количе-

ства сосудисто-нервных пучков. В апикальной части выполняется сохранение максимальной протяженности дистального отдела простатической уретры до 2 см, при необходимости рассекая верхушку простаты по передней поверхности. Реконструктивный этап – формирование уретрального анастомоза, имеет отличия.

Пациенты были разделены на 4 группы. Группы являются сопоставимыми по общим критериям, таким как возраст, исходные значения ПСА, объем простаты. В первой группе состояло 20 пациентов. Для формирования анастомоза применялись одиночные узловые швы. Использовалась нить Викрил, 4-0, игла 13-17мм, изгиб 1/2. Накладывалось в среднем 6-8 швов, начиная от задней поверхности. Во второй группе отобрано 19 пациентов. Использовался обвивной шов с одной нитью. Первый узел завязывался на задней поверхности ближе к правому краю, на 4 часах условного циферблата, затем ушивалась задняя поверхность анастомоза, с последующим переходом на переднюю. Нить фиксировалась за первый узел шва. В третью группу вошли 16 пациентов, использовались одиночные швы, а также анастомоз дополнительно фиксировался цианоакрилатным биоразлагаемым клеем (Рис. 1.).

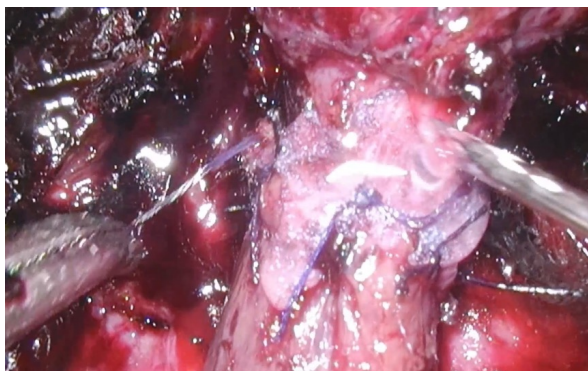


Рис. 1. Герметизация зоны уретровезикального анастомоза цианоакрилатным биоразлагаемым клеем

Fig.1. Sealing of the urethrovesical anastomosis area with biodegradable cyanoacrylate glue

Четвертая группа состояла из 10 пациентов, использовался анастомоз двумя нитями. Завязывались 2 узла по задней поверхности, и каждой нитью выполнялся анастомоз обвивными швами по своей полуокружности до передней поверхности, где нити связывались.

В послеоперационном периоде пациенты получали стандартное лечение, включающее антибактериальную и симптоматическую медикаментозную терапию. Оценка результатов исследования проводилась по наличию осложнений в раннем послеоперационном периоде, согласно

шкале Clavien–Dindo (CD). Оценивалось наличие затеков контрастного вещества на ретроградной перикатетерной уретрографии, выполняемой на 4–5 сутки после операции, а также сроки удаления катетера.

Изучение различных сторон качества жизни пациентов после операций включало следующее обследование: исследование показателей IPSS и QoL – от 3 до 11 мес. месяцев после операции; оценка половой функции с помощью анкеты IIEF – от 3 до 12 мес. после операции.

Согласно анализу с помощью критерия Шапиро-Уилка распределение всех исследуемых количественных признаков отличалось от нормального типа, поэтому для их описания использованы медиана (Me), нижний (Q25%) и верхний (Q75%) квартили, минимальное (Min) и максимальное (Max) значения признаков, количество пациентов (n).

Статистически значимой считали разницу между группами при $p < 0,05$, и в этом случае проводили парное сравнение групп больных с применением U-критерия Манна-Уитни. Сравнение показателей до и после лечения проводили с использованием критерия Вилкоксона. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «Statistica v.17.0» производства компании «StatSoft».

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате стратификации и в соответствии с данными предоперационного обследования пациентов в группах были сопоставимы по возрасту и тяжести патологии. Таб. 1.

Тяжелых послеоперационных осложнений в послеоперационном периоде не отмечено. Имелось по 2 осложнения CDI и CDII в II и IV группах исследования, которые были представлены лихорадочными реакциями.

Контроль удаления катетера осуществлялся с помощью перикатетерной уретрографии, которая продемонстрировала отсутствие затеков и дефектов уретровезикального анастомоза, после чего принималось решение об удалении катетера.

В группах II и III не были выявлены затеки контрастного вещества на снимках, тем самым подтверждая целостность анастомоза. Катетер был удален в тот же день. В группах I и IV было отмечено наличие затеков контраста у 2 и 3 пациентов соответственно. Катетер удалялся на 1-2 дня позже. Таб.2.

В 1 группе, с использованием одиночных швов, катетер Фолея был удален в среднем через 4,5 суток; минимальный показатель – 3 суток. В группе пациентов с обвивным швом катетер удалялся в среднем на четвертые сутки, с минимальным сроком – 2 суток. В третьей группе пациен-

Таблица 1. Результаты предоперационного обследования.
Table 1. Results of preoperative examination

Показатель	Значения показателей по группам				P
	I	II	III	IV	
Возраст, лет: Me [Q1-Q4], Min-max	64 [43; 81], 52-84	67 [48; 80], 54-83	65 [44; 81], 55-85	62 [50; 82], 48-83	≥0,05
IPSS, баллы: Me [Q1-Q4], Min-max	19 [15; 22], 4-32	20 [15; 23], 5-37	19 [14; 24], 5-30	20 [13; 25], 5-37	≥0,05
QoL, баллы: Me [Q1-Q4], Min-max	5 [4; 5], 4-6	5 [4; 6], 4-6	5 [3; 6], 4-6	5 [4; 6], 4-6	≥0,05
Эректильная функция (IIEF вопр. 1-5, 15), баллы: Me [Q1-Q4], Min-max	21 [15; 23], 7-30	22 [18; 22], 10-30	23 [17; 28], 11-31	24 [20; 26], 12-31	≥0,05
Оргазмическая дис- функция (IIEF вопр. 9-10), баллы: Me [Q1-Q4], Min-max	6 [4; 8], 2-10	6 [4; 11], 2-19	7 [5; 12], 2-8	5 [3; 7], 1-10	≥0,05

Таблица 2. Длительность стояния уретрального катетера после операции в группах исследования.
Table 2. Duration of urethral catheter in place after surgery in study groups.

Значения	Группы исследования			
	I	II группа	III группа	IV группа
N	20	19	16	10
Среднее	4,50	4,05	3,94	5,20
Медиана	4,00	4,00	4,0	5,00
Стандартное отклонение	1,47	1,31	1,06	1,55
Минимум	3	2	3	3
Максимум	8	7	7	8
Межквартильный интервал	3 – 5,25	3 – 5	3 – 4	4 – 6

тов, применяющих одиночные швы и цианакрилатный биоразлагаемый клей, катетер удалялся в среднем через 3,9 суток, максимум составил 7 дней, а минимум – 3 дня. В четвертой группе пациентов, получавших анастомоз с использованием двух нитей, средний срок удаления катетера составил 5,2 дня; максимальный срок – 8 дней, минимальный – 3 суток.

Сразу после удаления катетера во всех группах восстановилось мочеиспускание, ни у одного пациента не потребовалась повторная катетеризация. В среднем 2 – 3 пациента в каждой группе отмечали легкие дизурические явления и незна-

чительное подтекание мочи (до 1 урологической прокладки в сутки). Однако прирост средней скорости мочеиспускания через один месяц после операции составил 10,3% в группе с обвивным швом, и 14-16% в группах с узловыми швами.

Достоверное изменение суммы баллов через 12 мес. После операции в группах исследования отмечено в III группе по шкале IPSS ($p \leq 0,05$) (Рис. 2.).

При исследовании индекса QoL в послеоперационном периоде в III группе отмечено статистически значимое улучшение показателей качества жизни ($p \leq 0,05$). Однако следует отметить, что через 12 месяцев значения индекса QoL в III груп-

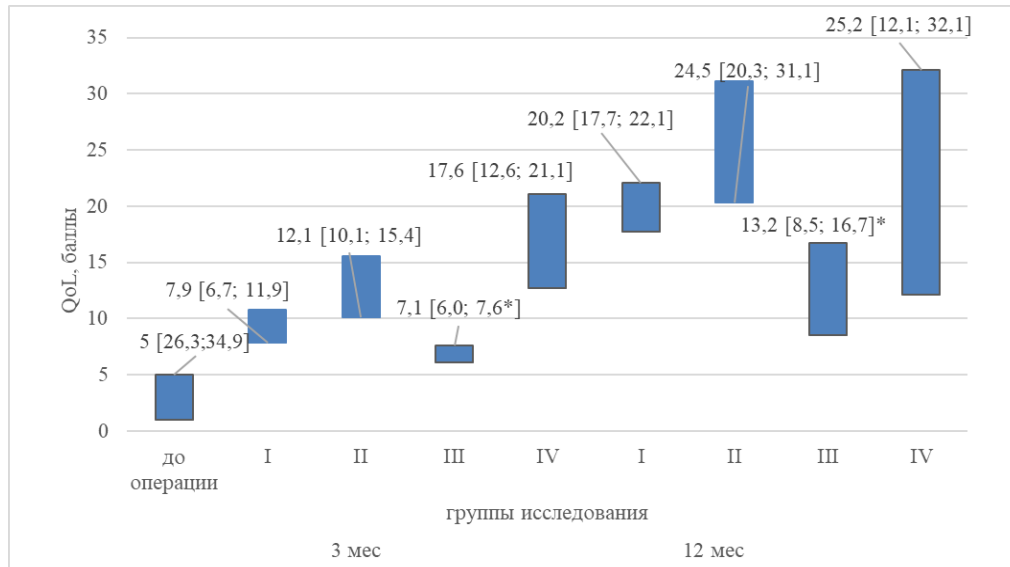


Рис. 2. Динамика показателя IPSS в группах исследования (баллы, Me [Q25%; Q75%]); * – значения при $p \leq 0,05$

Fig. 2. Dynamics of the IPSS index in the study groups (points, Me [Q25%; Q75%]); * – values at $p \leq 0.05$

пе статистически не отличались от показателей I группы.

При исследовании эректильной и оргазмической функций, оказалось, что она не зависела от способа уретровезикального анастомоза и статистически не отличалась в группах исследования ($p \geq 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Способ формирования анастомоза после удаления предстательной железы существенно определяет особенности восстановления и последующее благополучие пациента. Результаты

континенции значимо не отличались по группам. Считается, что восстановление качества мочеиспускания в большей степени зависит от протяженности сохраненной уретры с функциональными элементами, участвующими в удержании мочи, чем от метода формирования анастомоза.

Благодаря различным техникам наложения швов имеется возможность сократить срок катетеризации, тем самым ускоряя восстановление пациента после операции. Согласно исследованиям, восстановление уретелия занимает 72 часа [16]. Таким образом общепринятым является, что уретральный катетер устанавливается на трое

Таблица 3. Динамика индекса QoL, в группах исследования (баллы, Me [Q25%; Q75%]).
Table 3. Dynamics of the QoL Index in the study groups (scores, Me [Q25%; Q75%]).

Сроки обследования	Группы исследования			
	I	II	III	IV
До операции	5 [4; 5]	5 [4; 6]	5 [3; 6]	5 [4; 6]
p	0,9141*	0,9149*	0,9805*	0,9147*
3 месяца	2,9 [4; 5]	3,7 [4; 5]	2,0 [1; 3]	3,8 [3; 7]
p	0,7154*	0,8497*	< 0,0001**	0,7154*
6 месяцев	2,5 [3; 4]	3,2 [3; 4]	1,6 [0; 2]	2,4 [0; 3]
p	0,0488	0,0467	< 0,0001**	0,0327
12 месяцев	1,2 [0; 2]	3,5 [2; 4]	0,7 [0; 2]	3,1 [2; 4]
p	< 0,0001**	0,6881*	< 0,0001**	0,9132*

Примечания: * Статистически незначимое различие между двумя соседними сроками исследования ($p \geq 0,05$); ** Статистически значимое различие между двумя соседними сроками исследования ($p \leq 0,05$)

суток. Добиться таких результатов позволяет использование обвивного шва, с возможностью создать лучшую герметичность анастомоза. Однако такой вариант ушивания чаще может приводить к формированию стриктур анастомоза и рубцовых изменений уретры, что способствует снижению показателей скорости мочеиспускания. Это может быть связано как с большей ишемизацией ткани в зоне шва, так и с радиальным приложением усилия стягивания шва, который стягивается до диаметра катетера [17]. В то же время одиночные узловые швы лишены этих недостатков, оказывая ишемическое воздействие на меньшую часть ткани уретры, и не сужая просвет уретры. Однако они обладают меньшей герметичностью, что удлиняет срок стояния уретрального катетера. Данная проблема устраняется посредством применения цианоакрилатного адгезива, обеспечивающего фиксацию анастомоза. Он обеспечивает лучшую герметичность, не влияя на проходимость уретры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование цианоакрилатного биоразлагаемого клея при наложении уретровезикального анастомоза при простатэктомии уменьшает сроки стояния уретрального катетера, сокращает сроки реабилитации, улучшает качество жизни и мочеиспускания в отдаленном периоде.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: Полиграфмастер; 2024.
2. Гаджиев Н. К., Рыбальченко В. А., Жалилов И. Б., Шкарупа Д. Д., Шкарупа А. Г., Семякин И. В., Петров С. Б. Радикальная простатэктомия в России: особенности периоперационного ведения и нюансы технического исполнения. Онкоурология. 2023;19(3):45-59. doi:10.17650/1726-9776-2023-19-3-45-59.
3. Jo S. B., Kim J. W. Recent Advances in Radical Prostatectomy: A Narrative Review of Surgical Innovations and Outcomes. *Cancers*. 2025; 17(5):902. doi:10.3390/cancers17050902.
4. Schaeffer E. M., Srinivas S., Adra N., An Y., Barocas D., Bitting R., Bryce A., Chapin B., Cheng H. H., D'Amico A. V., Desai N., Dorff T., Eastham J. A., Farrington T. A., Gao X., Gupta S., Guzzo T., Ippolito J. E., Kuettel M. R., Lang J. M., Lotan T., McKay R. R., Morgan T., Netto G., Pow-Sang J. M., Reiter R., Roach M., Robin T., Rosenfeld

S., Shabsigh A., Spratt D., Teply B. A., Tward J., Valicenti R., Wong J. K., Berardi R. A., Shead D. A., Freedman-Cass D. A. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(12):1288-1298. doi:10.6004/jnccn.2022.0063.

5. Peyrottes A., Dariane C., Baboudjian M., Barret E., Brureau L., Fiard G., Fromont G., Mathieu R., Olivier J., Renard-Penna R., Roubaud G., Roupêt M., Sargos P., Supiot S., de la Taille A., Turpin L., Desgrandchamps F., Ploussard G., Masson-Lecomte A; French Oncology Committee from the Association Française d'Urologie. Anatomic Factors Associated with Complications After Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2025;8(2):554-570. doi:10.1016/j.euo.2024.10.018.

6. Абоян И. А., Орлов Ю. Н., Шевченко А. Н., Пакус С. М., Хасигов А. В. Недержание мочи после радикальной простатэктомии: факторы прогноза. Онкоурология. 2021;17(1):159-166. doi:10.17650/1726-9776-2021-17-1-159-166.

7. Würnschimmel Ch., Panagl V., Mattei A., Fankhauser C. D. Assessment of the Anastomosis after Radical Prostatectomy: A Review of Available Diagnostic Methods. *Urol Int*. 2022;106(11):1091-1094. doi:10.1159/000526762.

8. Eremenko S., Mykhaylichenko V., Eremenko A., Dolgoplov V., Parshin D. Treatment of prostate cancer using robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy with reconstruction of the proximal prostatic urethra. *Archiv EuroMedica*. 2024;4:e1. doi:10.35630/2024/14/4.406

9. Almeras C., Tollon C., Salin A., Beauval J.B., Loison G., Gautier J.R., Ploussard G. Subsphincteric Anastomosis During Laparoscopic Robot-Assisted Radical Prostatectomy and Its Positive Impact on Continence Recovery. *J Endourol*. 2020;34(12):1235-1241. doi: 10.1089/end.2020.0379.

10. Волков С. Н., Терещенко В. И., Степанченко В. С., Михеев Р. К., Григорян О. Р., Андреева Е. Н., Колонтарев К. Б. Эндовидеоскопическая уретросберегающая аденомэктомия внебрюшинным доступом. *Consilium medicum*. 2023;25(7):439-442. doi: 10.26442/20751753.2023.7.202067.

11. Tohi Y., Tsunemori H., Fujiwara K., Kato T., Kohashiguchi K., Kaji A., Harada S., Abe Y., Naito H., Okazoe H. Nerve-Sparing Robotic-Assisted Radical Prostatectomy Based on the Absence of Prostate Imaging-Reporting and Data System ≥ 3 or Biopsy Gleason Pattern ≥ 4 in the Peripheral Zone. *Cancers*. 2025; 17(6):962. doi:10.3390/cancers17060962.

12. Чибичян М. Б., Коган М. И., Белоусов И. И., Сизякин Д. В., Аветян А. В., Трусов П. В., Шкодкин С. В., Пчелкин А. С. Удержание мочи после экстраперитонеальной радикальной

простатэктомии: роль хирургической техники и реконструкции фасциальных пространств таза. Вестник урологии. 2024;12(3):114-124. doi:10.21886/2308-6424-2024-12-3-114-124.

13. Сихвардт И. А., Алексеев Б. Я., Леонов О. В., Копыльцов Е. И., Мажбич М. С., Водолазский В. А. Хирургическая техника стабилизации уретровезикального анастомоза для улучшения результатов раннего восстановления удержания мочи после позадилоной простатэктомии. Онкоурология. 2018;14(4):68-78. doi:10.17650/1726-9776-2018-14-4-68-78.

14. Rosenbaum C. M., Fisch M., Vetterlein M. W. Contemporary Management of Vesico-Urethral Anastomotic Stenosis After Radical Prostatectomy. Front. Surg. 2020;7:587271. doi: 10.3389/fsurg.2020.587271.

15. Еременко С. Н., Михайличенко В. Ю., Еременко А. Н., Долгополов В. П., Козак А. А., Чернега В. С., Алиев М. А. Лапароскопическая радикальная простатэктомия с сохранением проксимального отдела простатической уретры. Вестник урологии. 2023;11(2):37-46. doi:10.21886/2308-6424-2023-11-2-37-46.

16. Nicholson H. L., Al-Hakeem Y., Maldonado J.J., Tse V. Management of bladder neck stenosis and urethral stricture and stenosis following treatment for prostate cancer. Transl Androl Urol. 2017;6(Suppl 2):S92-S102. doi: 10.21037/tau.2017.04.33.

17. Ragusa A., Brassetti A., Prata F., Iannuzzi A., Callè P., Tedesco F., Cacciatore L., Esperto F., Simone G., Scarpa R. M., Papalia R. Predictors of Urinary Continence Recovery after Laparoscopic-Assisted Radical Prostatectomy: Is Surgical Urethral Length the Only Key Factor? Life. 2023; 13(7):1550. doi: 10.3390/life13071550.

REFERENCES

1. The state of oncological care for the population of Russia in 2023. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. eds. Moscow: Polygraphmaster; 2024. (In Russ.).

2. Gadzhiev N.K., Rybalchenko V.A., Dzhililov I.B., Shkarupa D.D., Shkarupa A.G., Semeniakin I.V., Petrov S.B. Radical prostatectomy in the Russian Federation: features of perioperative management and nuances of technical execution. Cancer Urology. 2023;19(3):45-59. (In Russ.). doi:10.17650/1726-9776-2023-19-3-45-59.

3. Jo S. B., Kim J. W. Recent Advances in Radical Prostatectomy: A Narrative Review of Surgical Innovations and Outcomes. Cancers. 2025;17(5):902. doi:10.3390/cancers17050902.

4. Schaeffer E. M., Srinivas S., Adra N., An Y., Barocas D., Bitting R., Bryce A., Chapin B., Cheng H. H., D'Amico A. V., Desai N., Dorff T., Eastham J. A., Farrington T. A., Gao X., Gupta S.,

Guzzo T., Ippolito J. E., Kuettel M. R., Lang J. M., Lotan T., McKay R. R., Morgan T., Netto G., Pow-Sang J. M., Reiter R., Roach M., Robin T., Rosenfeld S., Shabsigh A., Spratt D., Teply B. A., Tward J., Valicenti R., Wong J. K., Berardi R. A., Shead D. A., Freedman-Cass D. A. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 1.2023. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(12):1288-1298. doi:10.6004/jnccn.2022.0063.

5. Peyrottes A., Dariane C., Baboudjian M., Barret E., Brureau L., Fiard G., Fromont G., Mathieu R., Olivier J., Renard-Penna R., Roubaud G., Rouprêt M., Sargos P., Supiot S., de la Taille A., Turpin L., Desgrandchamps F., Ploussard G., Masson-Lecomte A; French Oncology Committee from the Association Française d'Urologie. Anatomic Factors Associated with Complications After Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Oncol. 2025;8(2):554-570. doi:10.1016/j.euo.2024.10.018.

6. Aboyan I.A., Orlov Yu.N., Shevchenko A.N., Pakus S.M., Hasigov A.V. Urinary incontinence after radical prostatectomy: prognostic factors. Cancer Urology. 2021;17(1):159-166. (In Russ.). doi:10.17650/1726-9776-2021-17-1-159-166.

7. Würnschimmel Ch., Panagl V., Mattei A., Fankhauser C. D. Assessment of the Anastomosis after Radical Prostatectomy: A Review of Available Diagnostic Methods. Urol Int. 2022;106(11):1091-1094. doi:10.1159/000526762.

8. Eremenko S., Mykhaylichenko V., Eremenko A., Dolgoplov V., Parshin D. Treatment of prostate cancer using robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy with reconstruction of the proximal prostatic urethra. Archiv EuroMedica. 2024;4:el. doi:10.35630/2024/14/4.406.

9. Almeras C., Tollon C., Salin A., Beauval J.B., Loison G., Gautier J.R., Ploussard G. Subsphincteric Anastomosis During Laparoscopic Robot-Assisted Radical Prostatectomy and Its Positive Impact on Continence Recovery. J Endourol. 2020;34(12):1235-1241. doi:10.1089/end.2020.0379.

10. Volkov S. N., Tereshchenko V. I., Stepanchenko V. S., Mikheev R. K., Grigoryan O. R., Andreeva E. N., Kolontarev K. B. Endovideoscopic urethra-sparing simple prostatectomy via an extraperitoneal approach as treatment of benign prostatic hyperplasia. Consilium medicum. 2023;25(7):439-442. (In Russ.). doi: 10.26442/20751753.2023.7.202067.

11. Tohi Y., Tsunemori H., Fujiwara K., Kato T., Kohashiguchi K., Kaji A., Harada S., Abe Y., Naito H., Okazoe H. Nerve-Sparing Robotic-Assisted Radical Prostatectomy Based on the Absence of Prostate Imaging-Reporting and Data System ≥ 3 or Biopsy Gleason Pattern ≥ 4 in the Peripheral Zone. Cancers. 2025; 17(6):962. doi:10.3390/cancers17060962.

12. Chibichyan M.B., Kogan M.I., Belousov I.I., Sizyakin D.V., Avetyan A.V., Trusov P.V., Shkodkin S.V., Pchelkin A.S. Urinary continence following extraperitoneal radical prostatectomy: impact of surgical technique and pelvic fascial spaces reconstruction. *Urology Herald*. 2024;12(3):114-124. (In Russ.). doi:10.21886/2308-6424-2024-12-3-114-124.
13. Sikhvardt I.A., Alekseev B.Ya., Leonov O.V. Kopyltsov E. I., Mazhbich M. S., Vodolazsky V. A. Surgical technique stabilization of urethrovesical anastomosis in order to improve the results of early recovery of urine retention after retropubic prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology*. 2018;14(4):68-78. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-68-78.
14. Rosenbaum C. M., Fisch M., Vetterlein M. W. Contemporary Management of Vesico-Urethral Anastomotic Stenosis After Radical Prostatectomy. *Front. Surg.* 2020;7:587271. doi:10.3389/fsurg.2020.587271.
15. Eremenko S. N., Mikhaylichenko V. Yu., Eremenko A. N., Dolgoplov V. P., Kozak A. A., Chernega V. S., Aliyev M. A. Laparoscopic radical prostatectomy with sparing of the proximal prostatic urethra. *Urology Herald*. 2023;11(2):37-46. (In Russ.). doi:10.21886/2308-6424-2023-11-2-37-46.
16. Nicholson H. L., Al-Hakeem Y., Maldonado J.J., Tse V. Management of bladder neck stenosis and urethral stricture and stenosis following treatment for prostate cancer. *Transl Androl Urol*. 2017;6(Suppl 2):S92-S102. doi: 10.21037/tau.2017.04.33.
17. Ragusa A., Brassetti A., Prata F., Iannuzzi A., Callè P., Tedesco F., Cacciatore L., Esperto F., Simone G., Scarpa R. M., Papalia R. Predictors of Urinary Continence Recovery after Laparoscopic-Assisted Radical Prostatectomy: Is Surgical Urethral Length the Only Key Factor? *Life*. 2023;13(7):1550. doi: 10.3390/life13071550.

АНАЛИЗ КОГНИТИВНЫХ ОШИБОК ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОЙ ИШЕМИИ КИШЕЧНИКА

Шаталов А. Д.¹, Ильченко Н. Ф.², Матийцев А. Б.¹, Андриенко И. Б.¹, Гринцов Г. А.¹,
Зиядинов А. С.²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России), 283003, пр-кт. Ильича 16, Донецк, Россия

²Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Матийцев Александр Богданович, к.м.н., доцент кафедры хирургии им. проф. Овнатяна К.Т., ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, e-mail: hirurgia-fpo@dnmu.ru

For correspondence: Alexander B. Matiytsiv, PhD. Ass. Professor, Department of Surgery, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, e-mail: hirurgia-fpo@dnmu.ru

Information about authors:

Shatalov A. D., <http://orcid.org/0000-0001-9696-416X>

Ilchenko N. F., <http://orcid.org/0000-0003-3703-6595>

Matiytsiv A. B., <http://orcid.org/0000-0001-8813-1766>

Andrienko I. B., <http://orcid.org/0000-0002-3370-0439>

Grintsov G. A., <http://orcid.org/0000-0003-2643-7297>

Ziyadinov A. S., <https://orcid.org/0009-0000-7281-5936>

РЕЗЮМЕ

Среди различных сердечно-сосудистых заболеваний довольно высокую распространенность (до 8% случаев) занимает до конца не изученная патология — хроническая мезентеральная ишемия. Цель: анализ когнитивных ошибок, которым могут быть подвержены клиницисты, при диагностике хронической мезентеральной ишемии. Материал и методы. Проанализированы результаты 87 аутопсий больных с хронической мезентеральной ишемией, проведен ретроспективный анализ записей в их медицинской документации. Результаты. Анализ результатов 87 аутопсий у больных с хронической мезентеральной ишемией свидетельствовал о сужении просвета чревного ствола более чем на 2/3 в 63 (72,41%) случаях и его ветвей: верхней брыжеечной артерии — в 76 (87,36%), нижней — в 42 (48,28%). Анализ медицинской документации показал, что 78 (89,66%) пациентов, отмечали боль в эпигастральной области, возникающую через 30 мин. после приема пищи, тогда как 9 (10,34%) — в параумбиликальной, с продолжительностью в 18 (20,69%) случаях до 120 мин., а в 69 (79,31%) — до трех часов, которая сопровождалась диспепсическими расстройствами, а длительность клинических проявлений заболевания составляла от 7 до 21 месяца. Дефицит массы тела отмечен в 82 (94,25%) случаях, средняя величина индекса массы тела (ИМТ) составляла $16,4 \pm 2,1$. Обсуждение. Анализ аутопсического и клинического материала у обследованных больных позволил выявить характерные когнитивные ошибки при диагностике хронической мезентеральной ишемии кишечника. Выделенные предикторы сосудистой этиологии заболевания обосновывают необходимость назначения консультации хирурга. Важно исключить преждевременное прекращение поиска причин развития не типичного симптомокомплекса. Заключение. Целенаправленное обследование пациентов с неясной клинической картиной на предмет наличия проявлений хронической мезентеральной ишемии, как причины такого симптомокомплекса с учетом приведенных данных, является актуальным для своевременной диагностики и определения обоснованной консервативной и хирургической тактики.

Ключевые слова: хроническая мезентеральная ишемия, нетипичная клиника, когнитивные ошибки, факторы риска, обоснование хирургической тактики.

ANALYSIS OF COGNITIVE ERRORS IN DIAGNOSIS OF CHRONIC MESENTERIAL BOWEL ISCHEMIA

Shatalov A. D.¹, Ilchenko N. F.², Matiytsiv A. B.¹, Andrienko I. B.¹, Grintsov G. A.¹, Ziyadinov A. S.²

¹Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia

²Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Among various cardiovascular diseases, chronic mesenteric ischemia, a pathology that has not been fully studied, is quite widespread, as shown by angiographic studies (up to 8% of cases). The aim of the study: the paper presents an analysis of cognitive errors that clinicians may be exposed to in the diagnosis of chronic mesenteric ischemia. Material and methods. The results of 87 autopsies of patients with chronic mesenteric ischemia were analyzed, and a retrospective analysis of records in their medical records was performed. Results. Analysis of the results of 87 autopsies in patients with chronic mesenteric ischemia indicated a narrowing of the lumen of

the celiac trunk by more than 2/3 in 63 (72.41%) cases and its branches: the superior mesenteric artery — in 76 (87.36%), the lower — in 42 (48.28%). Analysis of medical documentation showed that 78 (89.66%) patients noted pain in the epigastric region occurring 30 minutes after eating, while 9 (10.34%) in the paraumbilical, with a duration of 18 (20.69%) cases up to 120 minutes, and in 69 (79.31%) — up to three hours, which was accompanied by dyspeptic disorders, and the duration of clinical manifestations of the disease was from 7 to 21 months. Body weight deficiency was noted in 82 (94.25%) cases, the BMI was 16.4 ± 2.1 . Discussion. Analysis of autopsy and clinical material in the examined patients allowed us to identify characteristic cognitive errors in the diagnosis of chronic mesenteric intestinal ischemia. The identified predictors of the vascular etiology of the disease justify the need to appoint a surgeon's consultation. It is important to exclude premature termination of the search for the causes of the development of an atypical symptom complex. Conclusion. A targeted examination of patients with an unclear clinical picture for the presence of manifestations of chronic mesenteric ischemia as the cause of such a symptom complex, taking into account the data provided, is relevant for timely diagnosis and determination of justified conservative and surgical tactics.

Key words: chronic mesenteric ischemia, atypical clinical presentation, cognitive errors, risk factors, rationale for surgical tactics.

Результаты лечения пациентов, страдающих различными сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием новых консервативных и миниинвазивных хирургических методов, позволяет существенно улучшить непосредственные результаты лечения и увеличить продолжительность и качество жизни больных. Среди этих заболеваний, как показали ангиографические исследования, довольно высокую распространенность (до 8% случаев) [1] занимает до конца не изученная патология — хроническая мезентеральная ишемия (ХМИ). Она протекает в большинстве случаев бессимптомно или с нетипичной клиникой, с запоздалой по этой причине диагностикой и развитием острой мезентериальной ишемии с некрозом кишечника. Очевидно, что своевременная диагностика и проведенные по показаниям плановые открытые или эндоваскулярные операции при ХМИ должны снижать риск развития таких тяжелых осложнений [1; 2]. Требуется дальнейшая разработка этих вопросов.

Клинические проявления ХМИ за счет атеросклеротического повреждения чаще всего регистрируются при поражении нескольких артерий: чревной, верхней и нижней брыжеечной [3; 4]. Доказано, что брыжеечный кровоток в покое составляет 25% от сердечного выброса, а после приема пищи увеличивается и достигает 35% [5]. Наиболее характерным симптомом данного заболевания является боль после приема пищи, возникающая через 15-30 мин. и сохраняющаяся в течение 1-3 часов, которая приводит к чувству страха перед едой, уменьшению объема и изменению состава последней (уменьшение количества жира и белков), а в дальнейшем — к снижению веса [6]. Вместе с тем, особенности болевого синдрома после приема пищи в конечном счете не имеют специфичности для ХМИ. Такая симптоматика является типичным проявлением недостаточности кровообращения в стенке кишки, необходимого для метаболических потребностей органа, а результатом является анаэробный гликолиз с про-

дукцией лактата кишечными энтероцитами и развитие местной воспалительной реакции в тканях. Выраженные проявления атеросклеротического поражения других органов наряду с курением, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом, гипертонией, перенесенными сосудистыми операциями и гиперхолестеринемией являются факторами риска возникновения сосудистой патологии в целом и должны учитываться клиницистами при постановке диагноза. В большинстве случаев при ХМИ типичной клинической картины нет и диагностика данной патологии довольно трудна, а смертность остается высокой и достигает 80%. Поэтому стратификация рисков, приводящих к когнитивным ошибкам, при диагностике ХМИ является актуальной в настоящее время и представлена в данной работе.

Цель исследования: определить возможные когнитивные ошибки, влияющие на своевременность диагностики ХМИ и более раннее определение тактики ее консервативного и хирургического лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На первом этапе были изучены и проанализированы данные 87 патологоанатомических протоколов. Критерием включения в исследование явилось сужение просвета брыжеечных сосудов не менее чем на две трети диаметра. На втором этапе проводился ретроспективный анализ записей в медицинской документации (истории болезни и амбулаторные карты): изучались жалобы (характер боли, связь с последним приемом пищи, другие диспепсические расстройства), а также результаты объективного обследования, клинического и биохимического анализа крови, одновременно проводили анализ протоколов фиброгастроуденоскопии (ФГДС), фиброколоноскопии, сонографии органов брюшной полости и рентгенологического исследования.

Работа выполнялась на клинических базах ФГБОУ ВО Донецкого государственного меди-

цинского университета и Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского» за период с 2014 по 2024 годы. Исследование одобрено Комиссией по биоэтике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (протокол заседания № 11 от 16.11.2023 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показал анализ 87 патологоанатомических протоколов больных с признаками ХМИ непосредственной причиной смерти у 64 (73,56%) явился отек легких, а у 23 (26,44%) – отек головного мозга, развившиеся на фоне выраженного склеротического поражения сосудов.

Просвет чревного ствола был сужен более чем на 2/3 в 63 (72,41%) случаях, верхней брыжеечной артерии — в 76 (87,36%), нижней — в 42 (48,28%). Выявлено также утолщение интимы и сужение просвета сосуда в виде щели. По половой принадлежности распределение было следующее: мужчин – 33 (37,93%), женщин – 54 (62,07%). Средний возраст составил $72,3 \pm 11,4$ лет. Анализ амбулаторных карт и историй болезни у этих больных показал, что 78 (89,66%) пациентов отмечали боль в эпигастральной области, возникающую через 30 мин после приема пищи, тогда как 9 (10,34%) — в параумбиликальной, продолжительностью в 18 (20,69%) случаях до 120 мин., а в 69 (79,31%) — до трех часов. Последняя, как правило, сопровождалась диспепсическими расстройствами (рвота, понос), которые носили преимущественно однократных характер. Следует отметить, что в 13 (14,94%) случаях у тяжелых больных с явлениями сердечно-сосудистой недостаточности в стадии декомпенсации отмечалась постоянная боль в животе, усиливающаяся при приеме даже жидкой пищи либо воды. Длительность вышеописанных жалоб составляла от 7 до 21 месяцев. Практически все больные отмечали изменения в режиме (привычках) питания, которые связывали с возникновением боли после принятия пищи. Более трети больных обращали внимание на «урчание» в результате повышенной перистальтики. Среднее снижение веса составило $1,5 \pm 0,3$ кг в месяц, дефицит массы тела отмечен в 82 (94,25%) случаях. Величина ИМТ составляла $16,4 \pm 2,1$. Отсутствие дефицита массы тела у 5 (5,765%) больных, по-видимому, обусловлено накоплением жидкости в межклеточном пространстве в результате выраженных явлений сердечно-сосудистой недостаточности. Следует отметить неоднократное обращение пациентов за медицинской помощью по поводу вышеуказанных жалоб, количество врачебных осмотров составило $2,4 \pm 1,9$. В анамнезе практически у всех больных наряду с ишемической болезнью сердца

была гипертоническая болезнь, а более половины страдали расстройствами мозгового кровообращения, причем средняя длительность данных заболеваний составила $31,4 \pm 11,2$ лет. Пальпаторно при осмотре отмечалась незначительная болезненность в эпигастральной, либо параумбиликальной области, вместе с тем, мышечное напряжение и симптомы раздражения брюшины отсутствовали. Записи в медицинской документации свидетельствовали, что у каждого третьего пациента клиническая картина имитировала простую диспепсию со вздутием живота, гастропарезом, необъяснимую диарею либо задержку стула, а иногда и просто упадок сил. В общем анализе крови отсутствовали признаки анемии и гипоальбуминемии, а у четверти больных имела место незначительная лактатемия.

Анализ записей в амбулаторных картах и историях болезни показал, что клиническая картина этих больных расценивалась как проявления хронического гастрита, хронического панкреатита, синдрома раздраженной кишки, язвенной болезни. Данные ФГДС и эхографические данные не были специфическими, указывали на наличие хронического воспалительного процесса и в тоже время признаки обострения отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Литературные данные свидетельствуют, что характерной чертой ХМИ является боль после приема пищи, что зарегистрировано практически у всех больных в нашем исследовании, хотя в некоторых случаях последняя может отсутствовать [7]. Продолжаются дискуссии о диагностической ценности менее характерных признаков для ХМИ, таких как диарея и адаптированный режим питания. Внимание клиницистов на наличие данных проявлений наряду с болевым синдромом и потерей веса повышают вероятность диагностики ишемии кишечника с 13% до 60%, что в дальнейшем было подтверждено другими методами исследования [8; 9]. К дополнительным когнитивным ошибкам могли также привести недостаточно обоснованный план обследования и схема лечения: они были направлены на диагностику и лечение заболеваний желудка, кишечника и другое и не учитывали возможность наличия сосудистой патологии с проявлениями ХМИ.

Отсутствие объективных данных, полученных во время эхографии либо ФГДС, подтверждающих правильность мышления клинициста, «разочаровывали» лечащих врачей, что приводило к преждевременному прекращению поиска другой органической этиологии, объясняющей существующую клиническую картину. Важно в дифференциальной диагностике при отсутствии типичной клинической картины учитывать возможность

наличия ХМИ, что позволит провести необходимые исследования и установить точный диагноз. Особенно это следует учитывать у пациентов с потерей веса в сочетании с другими проявлениями диффузного атеросклероза, который является основной причиной заболевания. Последние публикации свидетельствуют, что создание в лечебном учреждении междисциплинарной группы для оценки недостаточно объяснимого болевого синдрома со стороны брюшной полости, позволяет существенно повысить диагностику ХМИ [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преждевременное прекращение поиска причин атипичного симптомокомплекса со стороны брюшной полости является характерной когнитивной ошибкой при диагностике ХМИ кишечника. «Разочарование» результатами дополнительных методов обследования при оценке симптомокомплекса (боль, с длительностью клинических проявлений заболевания от 7 до 21 месяца, дефицит и среднее снижение массы тела на $1,5 \pm 0,3$ кг в месяц), наряду с выраженными клиническими проявлениями диффузного атеросклероза, преимущественно у женщин старше 65 лет, являются предикторами сосудистой этиологии заболевания. В этой связи, целенаправленное обследование пациентов с неясной клинической картиной на предмет наличия проявлений ХМИ, как причины такого симптомокомплекса, является рациональным для своевременной диагностики патологии и определения, обоснованной консервативной и хирургической тактики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interests

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bala M., Kashuk J, Moore E. E. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J. Emerg. Surg.* 2017;12:38. doi:10.1186/s13017-017-0150-5.
2. Clair D. G. Mesenteric Ischemia. *N. Engl. J. Med.* 2016;374:959-68. doi:10.1056/NEJMr1503884.
3. Chang R. W., Chang J. B. Update in management of mesenteric ischemia. *World J. Gastroenterol.* 2006;12:3243-3247.
4. Erben Y., Spaulding A. C., Oderich G. S. Acute Mesenteric Ischemia Remains a Highly Morbid Diagnosis after Initial Hospitalization Survival. *The International Journal of Angiology: Official Publication of the International College of Angiology, Inc.* 2020 Mar 5;29(3):189-195.
5. Tilsed J. V. T., Casamassima A., Kurihara H. Estes. Guidelines: acute mesenteric ischaemia. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016;42:253-270. doi: 10.1007/s00068-016-0634-0
6. Barret M., Martineau C., Rahmi G. Chronic mesenteric ischaemia: a rare cause of chronic abdominal pain / M Barret, C Martineau, G Rahmi. *Am. J. Med.* 2015;128:1363.e1-e8.
7. Gore R. M., Yaghmai V., Thakrar K. H. Imaging in intestinal ischemic disorders *Radiol. Clin. North Am.* 2008;46:845-75. doi:10.1016/j.rcl.2008.05.004.
8. Bjorck M., Koelemay M., Acosta S. Editor's Choice - Management of the Diseases of Mesenteric Arteries and Veins: Clinical Practice Guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2017;53:460-510. doi:10.1016/j.ejvs.2017.01.010.
9. Artino A. R., Durning S. J. Broadening our understanding of clinical quality: from attribution error to situated cognition. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:167-169.
10. Yeoh S. W. A Delayed Diagnosis of Chronic Mesenteric Ischaemia: The Role of Clinicians Cognitive Errors. *Case Rep Gastroenterol.* 2016;10:68-74. doi:10.1159/0004442.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ ДИССЕМЕНИРОВАННОЙ ФОРМЫ САРКОМЫ КАПОШИ

Пругло О. А.¹, Бородавкин Д. В.^{1,2}, Бородуля А. А.¹, Мараках М. Я. Н

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²ГБУЗ РК «Центр профилактики и борьбы со СПИДом», 295006, ул. А. Невского, 27а, г. Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Бородавкин Дмитрий Витальевич, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: borodavkind@yandex.ru

For correspondence: Dmitry V. Borodavkin, assistant of the Department of dermatovenereology and cosmetology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: borodavkind@yandex.ru

Information about authors:

Pritulo O. A., <http://orcid.org/0000-0001-6515-1924>

Borodavkin D. V., <http://orcid.org/0000-0003-2312-3364>

Borodulya A. A., <http://orcid.org/0009-0006-3495-4891>

Marakah M. Ya. N., <http://orcid.org/0000-0002-5579-4413>

РЕЗЮМЕ

Саркома Капоши (СК) – это злокачественное новообразование, развивающееся из клеток, выстилающих кровеносные и лимфатические сосуды. Клинические проявления заболевания чаще всего включают пятна и узелки на коже, однако возможны и висцеральные формы с поражением внутренних органов (лёгкие, желудочно-кишечный тракт и др.). Основными этиологическими факторами выступают сочетание иммунодефицита и инфицирования вирусом герпеса человека 8-го типа. Выделяют четыре варианта СК, отличающиеся по географической и социальной распространённости, а также по причинам развития. Заболевание может быть связано как с ВИЧ/СПИДом, так и с ятрогенными факторами. Кожные симптомы нередко предшествуют системным проявлениям и проходят несколько стадий развития. Внутренние поражения могут сопровождаться нарушением дыхания, болевым синдромом, желудочно-кишечными кровотечениями. Тактика лечения и прогноз зависят от формы заболевания, объёма поражения и степени иммунодефицита. Наиболее агрессивное течение характерно для СПИД-ассоциированной формы СК, однако своевременное назначение высокоактивной антиретровирусной терапии значительно улучшает выживаемость и качество жизни пациентов. В настоящей статье представлены два клинических случая распространённых форм СК из практики врача-дерматовенеролога «Центра профилактики и борьбы со СПИДом». Первый случай иллюстрирует классическую форму СК у пациента с метаболическими нарушениями, второй – эпидемическую форму у ВИЧ-инфицированного пациента с выраженной иммуносупрессией. Эти наблюдения подчёркивают актуальность ранней диагностики, комплексного терапевтического подхода и междисциплинарного взаимодействия специалистов при ведении пациентов с СК. СК остаётся важной медицинской проблемой, требующей тесного взаимодействия дерматовенерологов, онкологов, инфекционистов и патоморфологов.

Ключевые слова: саркома Капоши, герпесвирус человека 8-го тип, оппортунистические инфекции, ВИЧ-инфекция, СПИД

DESCRIPTION OF CLINICAL CASES OF DISSEMINATED FORM OF KAPOSI'S SARCOMA

Pritulo O. A.¹, Borodavkin D.V.^{1,2}, Borodulya A.A.¹, Marakah M. Ya. N

¹Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Center for Prevention and Control of AIDS, Simferopol, Russia

SUMMARY

Kaposi's sarcoma (KS) is a malignant neoplasm arising from the endothelial cells lining blood and lymphatic vessels. The clinical manifestations most commonly include macules and nodules on the skin; however, visceral involvement — such as the lungs and gastrointestinal tract — can also occur. The main etiological factors are immunodeficiency in combination with human herpesvirus type 8 (HHV-8) infection. There are four recognized variants of KS, differing in their geographic and social distribution as well as in etiology. The disease may be associated with HIV/AIDS or iatrogenic factors. Cutaneous symptoms often precede systemic involvement and typically progress through several developmental stages. Visceral lesions may present with respiratory difficulties, abdominal pain, or gastrointestinal bleeding. Treatment strategy and prognosis depend on the disease variant, extent of organ involvement, and the patient's immune status. The AIDS-related form is the most aggressive; however, timely initiation of highly active antiretroviral therapy (HAART) significantly improves patient survival and quality of life. This article presents two clinical cases of disseminated forms of Kaposi's sarcoma encountered

in the practice of a dermatovenerologist at the «Center for the Prevention and Control of AIDS». The first case illustrates the classical form of KS in a patient with metabolic disorders, while the second describes the epidemic form in an HIV-positive patient with severe immunosuppression. These cases underscore the importance of early diagnosis, comprehensive therapeutic approach, and interdisciplinary collaboration in the management of KS patients. Kaposi's sarcoma remains an important medical problem requiring close cooperation between dermatovenerologists, oncologists, infectious disease specialists and pathologists.

Key words: Kaposi's sarcoma, human herpesvirus type 8, opportunistic infections, HIV infection, AIDS

Саркома Капоши (СК) – системное злокачественное многоочаговое заболевание, эндотелиальной природы, проявляющееся образованием множественных опухолей из кровеносных сосудов, которые поражают преимущественно кожу и в меньшей степени – лимфатические узлы, внутренние органы и слизистые. Первые случаи этой патологии были описаны венгерским врачом-дерматологом Морицем Капоши в 1872 году [1; 2], однако в то время она встречалась редко.

Значительный рост числа случаев СК начался в середине прошлого столетия и был связан с активным распространением вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и синдрома приобретенного иммунодефицита. Совместное действие вирусов герпеса 8 типа и иммунодефицита человека приводит к повышению чувствительности эндотелия к цитокинам, регулирующим процессы ангиогенеза и лимфангиогенеза и развитию СК [1; 8; 14]. ВГ 8 типа в совокупности с иммунодефицитным состоянием является главной причиной развития саркомы Капоши. ВПГ 8 типа передается, главным образом, половым путём, на втором месте стоит парентеральный путь передачи. Это ДНК-вирус, который подразделяется на три варианта в зависимости от структуры генома и вызываемых поражений органов (А, В, С), но только вариант А способен вызывать классический и СПИД-ассоциированный типы СК.

Распространенность саркомы Капоши колеблется от 0,14 на 1 млн. жителей обоих полов до 10,5 на 1 млн. мужчин и 2,7 на 1 млн. женщин. Соотношение встречаемости мужчин и женщин с СК примерно 3:1. Начало заболевания регистрируется в 35-39 лет у пациентов мужского пола и в 25-39 лет у женского [1; 2].

Среди множества различных классификаций СК наиболее популярна классификация Фитцпатрика [3; 6], согласно которой выделяют 4 типа СК.

Классический, или европейский, тип чаще встречается у пациентов мужского пола старше 50 лет [11], жителей Российской Федерации, Центральной и Южной Европы. Самые распространенные локализации при классической форме – кисти, латеральные поверхности голени и стопы. Протекая бессимптомно (жалобы на зуд и жжение редко), патологические очаги располагаются сим-

метрично, характеризуются чёткими границами и проходят три стадии: пятнистую, папулезную и опухолевую. Однако у 1/3 пациентов данный тип протекает атипично, начинаясь в возрасте до 50 лет.

Во время самой ранней стадии на коже появляются гладкие красновато-синюшные или красновато-бурые пятна неправильной формы, диаметром 1-5 мм. Они сменяются одиночными округлыми элементами плотноэластической консистенции, 0,2-1 сантиметров в диаметре с тенденцией к слиянию и образованию гладких или шероховатых бляшек уплощенной или полусферической формы. В опухолевой стадии данный тип СК характеризуется единичными или множественными красно-синюшными или синюшно-бурыми узлами мягкой или плотноэластической консистенции, 1-5 см в диаметре, которые склонны к объединению и изъязвлению.

Эндемический тип имеет хронический и стремительный варианты течения и встречается, как правило, в Центральной Африке. Стремительный вариант течения встречается преимущественно у детей первого года жизни, сопровождаясь высокой летальностью из-за тяжёлого поражения внутренних органов и лимфатической системы ребёнка. Кожа при стремительном типе практически не затрагивается, что затрудняет диагностический поиск. У взрослых пациентов хронический вариант течения не отличается от классического типа. Это медленно развивающиеся точки и пятна на коже, редко распространяющиеся за её пределы и, следовательно, редко вызывающие серьёзные осложнения.

При длительной иммуносупрессивной терапии в течение многих лет, например, после трансплантации органов или на фоне лечения хронических системных заболеваний может возникнуть иммуносупрессивный (или ятрогенный) тип саркомы Капоши. Он имеет внезапное начало и проявляется обособленными или множественными пятнисто-узелковыми элементами, которые стремительно трансформируются в опухолевые узлы, и сопровождается поражением внутренних органов. Такое агрессивное, по сравнению с классическим типом, течение более характерно для случаев иммуносупрессивной терапии после трансплантации различных органов. При

уменьшении дозировки или отмене иммуносупрессивной терапии у реципиентов опухоль самопроизвольно редуцируется в срок до 18 месяцев, однако такая тактика почти неизбежно ведёт к потере функции трансплантата и его удалению в связи с развитием острой реакции отторжения [12]. Летальный исход у этих пациентов редко связан с СК. Он возникает из-за осложнений того заболевания, по поводу которого были назначены иммуносупрессоры.

У половины ВИЧ-инфицированных пациентов при развитии стадии СПИДа обнаруживается эпидемический тип саркомы Капоши [4; 10]. Если в организме пациента находится ВГЧ 8 типа и в течение 3-4 лет отсутствует антиретровирусная терапия, у данного больного с большой вероятностью развивается СК [8]. Во время осмотра больного кожной формой врач-дерматовенеролог может обнаружить безболезненные, бордово-красные или фиолетовые, плотноэластической консистенции пятна, бляшки, узелки, папулы до 3-4 см в диаметре, которые не сопровождаются болью или зудом. В отличие от других типов, при данном типе саркомы Капоши локализация первичных опухолевых элементов может быть любой, а количество от нескольких до сотни. Новые элементы иногда могут возникать в месте травм (феномен Кебнера). У трети пациентов опухолевые образования находятся в ротовой полости, они могут жаловаться на затруднения при глотании [7]. Хотя в структуре заболеваемости СПИД-ассоциированной СК преобладают кожные формы, поражение внутренних органов тоже встречается, чаще это желудочно-кишечный тракт (40%) и дыхательная система (40%) [9]. Если саркома Капоши сопровождается поражением лимфатической системы и развитием лимфедемы нижних конечностей, наружных половых органов или лица, её относят к генерализованной форме. Антиретровирусная терапия значительно тормозит течение саркомы Капоши [15]. Основной причиной летального исхода у пациентов со СПИД-ассоциированным типом СК являются оппортунистические заболевания.

В настоящее время научное сообщество дерматовенерологов не пришло к общему мнению по поводу единой классификации саркомы Капоши, но рекомендовало разделять вышеперечисленные типы на три клинические ситуации: 1) локально-распространенная неагрессивная форма, 2) локально-распространенная агрессивная форма и 3) диссеминированная форма [1; 2].

При обращении пациента диагностика СК начинается с тщательного осмотра врачом кожных покровов, слизистых оболочек и промежности пациента. Клиническая картина поражения, как было сказано выше, характеризуется наличием

пятен, папул, бляшек или узлов синюшно-красного или фиолетового цвета с тенденцией к скоплению и образованию опухолевидных узлов, нередко совпадающих по расположению с волосяными фолликулами, которые могут быть покрыты эрозиями, язвами, корками. Помимо кожных проявлений, может выявить пастозность или отеки конечностей (признаки лимфостаза и лимфедемы), жалобы пациента на боль различной степени выраженности, трудности при передвижении. Во время осмотра ротовой полости врач может обнаружить на слизистых пациента высыпания в виде фиолетовых пятен, которые со временем покрываются папулами и узлами (феномен «булыжной мостовой») [7].

К косвенным лабораторным критериям, наталкивающим на диагноз саркомы Капоши, будут относиться положительный тест ИФА на ВИЧ-инфекцию, иммуногистохимические маркеры CD31, CD34, ВПГ 8 типа, низкий уровень CD4-лимфоцитов и наличие грибов и вторичной микрофлоры при микроскопическом исследовании материала, взятого от пациента. При осмотре, помимо локализации, врач оценивает распространенность процесса, используя данные фиброгастроуденоскопии и колоноскопии, ультразвукового исследования органов брюшной полости (при обнаружении очагов в ротовой полости или крови в кале) и рентгенографии грудной клетки [9], при необходимости дополняя проведением КТ и/или МРТ [2; 4; 13].

СК подтверждают только при гистологическом исследовании биоптата, а при легочном поражении – обнаружением вишнево-красных узелков на стенках бронхов во время бронхоскопии. Для гистологической картины СК характерны два признака: беспорядочное новообразование сосудов и пролиферация веретенообразных клеток. Очаги СК располагаются преимущественно в средней и верхней третях дермы с распространением на подкожную жировую клетчатку, но, прогрессируя, могут прорастать непосредственно под эпидермис и изъязвляться [4; 6].

Выбор между местным и системным лечением саркомы Капоши зависит от её типа, размера и локализации. Среди методов местного лечения наиболее распространены криохирургия жидким азотом, электроволновая ударная терапия, инъекции алкалоидов *vinca*, блеомицина, интерферонов. Они используются при ограниченных формах. При множественном кожном поражении небольшими по объёму опухолями хирургическое вмешательство ограничивается диагностической эксцизионной биопсией. Если поражение обширно, специалист прибегает к использованию лучевой терапии. В связи со снижением агрессии саркомы Капоши на фоне активной антиретровирусной

терапии, она рекомендована всем пациентам при СПИД-ассоциированном типе (если пациент ещё не получает). Быстро прогрессирующее течение СК, поражение внутренних органов, лимфедема, отсутствие эффекта/прогрессирование на фоне антиретровирусной терапии будут являться показаниями для системной химиотерапии [5; 6].

Клинические случаи, представленные ниже, демонстрируют различные формы течения саркомы Капоши – от классической кожной формы до эпидемической, связанной с ВИЧ-инфекцией. Они иллюстрируют диагностические подходы, особенности течения и методы лечения в зависимости от клинической формы заболевания. Представление таких случаев позволяет лучше понять разнообразие клинической картины СК, трудности диагностики и значимость индивидуализированного подхода.



Рис. 1 Пациент М., 67 лет с диагнозом саркома Капоши, классическая, распространённая кожная форма.

Fig. 1 Patient M., 67 years old, diagnosed with Kaposi's sarcoma, classic, widespread cutaneous form.

Клинический случай 1.

Пациент М., 67 лет, обратился на прием с жалобами на множественные кожные высыпания бордово-фиолетового цвета на руках, ногах, стопах, боль и жжение в области высыпаний, отёки голеней и стоп, образование язв и трещин на коже стоп, общую слабость, утомляемость, снижение аппетита и массы тела. Болеет на протяжении 2 лет. Заболевание началось с появления единичных пятен и узелков бордово-фиолетового цвета на предплечье, без боли и зуда. В течение следующих месяцев высыпания стали распростра-

няться на кожу верхних и нижних конечностей, появилось плотное шелушение, отёчность и болезненность. Лечение на амбулаторном уровне (мази, антибиотики) эффекта не дало. В течение последнего полугодия отмечает ухудшение: высыпания увеличились в размерах и количестве, появились болезненные язвы, пузыри с темным содержимым, поражение подошв с выраженным шелушением.

Иммунодефицитные состояния ранее не диагностированы. Контакт с инфекционными больными отрицает. Онкологический анамнез и наследственность не отягощены. В анамнезе артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, подагра.

При осмотре: общее состояние средней тяжести, нормотермия. На коже множественные узловатые, пятнисто-инфильтративные образования бордово-фиолетового цвета на коже обеих голеней, стоп, пальцев ног, предплечий и кистей (рис. 1). Поверхность высыпаний плотная, местами шелушащаяся, с очагами язвенно-некротических изменений, особенно в области подошв. Присутствуют серозно-гнойные корки и мокнутие. Отеки нижних конечностей. Видимые слизистые визуально не изменены. При пальпации отмечаются увеличенные подмышечные и паховые лимфоузлы, эластичные, безболезненные.

При обследовании: в общем анализе крови: гемоглобин — 108 г/л, эритроциты — $3,6 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $7,8 \times 10^9/л$, нейтрофилы — 62%, лимфоциты — 26%, скорость седания эритроцитов — 38 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза — 9,2 ммоль/л, мочевиная кислота — 540 мкмоль/л, креатинин — 102 мкмоль/л, мочевиная — 6,8 ммоль/л, АЛТ — 28 Ед/л, АСТ — 32 Ед/л, общий белок — 68 г/л, альбумин — 38 г/л, С-реактивный белок — 28 мг/л. УЗИ органов брюшной полости: печень — не увеличена, эхогенность повышена (стеатоз). Селезенка не увеличена. Поджелудочная железа — диффузные изменения, признаки липоматоза. Почки — структура не изменена, признаки начального диабетического нефросклероза. КТ органов грудной и брюшной полости: в легких инфильтративных изменений не выявлено. Лимфоузлы средостения и забрюшинного пространства — не увеличены. Признаки жирового гепатоза печени. Висцеральных очагов саркомы Капоши не выявлено. По результатам гистологического исследования кожного биопсийного материала выявлены: пролиферация веретенообразных клеток с образованием щелевидных сосудистых пространств. Выраженная васкуляризация с наличием эритроцитов вне сосудов. Периваскулярная инфильтрация лимфоцитами и макрофагами. Иммуногистохимически: положительная экспрессия маркеров CD31, CD34,

2025, том 28, № 3

HHV-8. Заключение: гистологическая картина соответствует саркоме Капоши. На основании жалоб, анамнеза, данных лабораторно-инструментальных методов обследования установлен окончательный диагноз — Саркома Капоши, классическая кожная форма, распространённая стадия. Для дальнейшего лечения пациент направлен к врачу-онкологу, с целью проведения химиотерапии липосомальным доксорубицином.



Рис. 2 Пациент Н, 47 лет с диагнозом саркома Капоши (эпидемическая форма, на фоне ВИЧ), кожная форма.

Fig. 2 Patient N., 47 years old, diagnosed with Kaposi's sarcoma (epidemic form, against the background of HIV), cutaneous form.

Клинический случай 2.

Пациент Н, 47 лет, в течение последних месяцев отмечает множественные высыпания бордово-фиолетового цвета с постепенным увеличением их количества и размеров на коже шеи, верхних конечностей, груди и спины, субъективно не беспокоят. Дополнительно пациент отмечает потерю массы тела, общую слабость, жжение и изъязвления в ротовой полости. Иммунодефицитные состояния ранее не диагностированы, тестирование на ВИЧ не проводилось. Данные объективного осмотра: состояние удовлетворительное.

На кожных покровах: множественные пятнисто-узелковые элементы фиолетово-бурого цвета, плотной консистенции, не изъязвлены, без признаков вторичного инфицирования (рис. 2). При дерматоскопии элементов отмечаются многоугольные сосуды, красно-синеватые области, «озерца крови», отсутствие пигментной сети. Слизистая оболочка ротовой полости гиперемизирована, на коже языка, внутренней поверхности щек, зева — обильные творожистого характера наложения.

При обследовании: общий анализ крови: гемоглобин — 110 г/л, лейкоциты — $3.5 \times$

$10^9/\text{л}$, лимфоциты — снижены, тромбоциты — $150 \times 10^9/\text{л}$. Биохимический анализ крови: общий белок — 62 г/л, альбумин — 29 г/л, АСТ/АЛТ, креатинин, мочевины — в пределах нормы. Обнаружены Ат к ВИЧ 1,2. CD4-клетки: 45 клеток/мкл, вирусная нагрузка ВИЧ: 850 000 копий/мл. УЗИ органов брюшной полости: печень, селезёнка, почки — без патологических изменений. Лимфоузлы не увеличены. КТ органов грудной клетки: очагов в лёгких не выявлено, внутригрудные лимфоузлы в пределах нормы, плеврального выпота нет. При гистологическом исследовании биоптата кожи: пролиферация веретеновидных клеток, новообразованные сосуды с экстравазацией эритроцитов. Иммуногистохимия: HHV-8 позитивен. Гистологическая картина соответствует саркоме Капоши. На основании жалоб, анамнеза, данных лабораторно-инструментальных методов обследования установлен окончательный диагноз — Саркома Капоши (эпидемическая форма, на фоне ВИЧ), кожная форма без поражения внутренних органов. ВИЧ-инфекция, стадия СПИД, глубокая иммуносупрессия. Кандидоз слизистой оболочки полости рта. Пациенту назначен флуконазол 100 мг внутрь ежедневно, курс 14 дней. Рекомендовано начать немедленно антиретровирусную терапию Тенофовир + эмтрицитабин + долутегравир (по схеме, в соответствии с назначением инфекциониста). Консультирован врачом-онкологом назначен липосомальный доксорубин — $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1 раз в 3 недели $\times$ 6 циклов.

Представленные клинические случаи подчеркивают необходимость комплексного диагностического подхода, включающего клинический осмотр, гистологическое и иммуногистохимическое подтверждение, а также оценки иммунного статуса пациента. Современные методы терапии, в особенности антиретровирусная терапия при эпидемической форме, а также системная химиотерапия, позволяют добиться значительного улучшения качества жизни и прогноза. Таким образом, саркома Капоши остаётся важной междисциплинарной проблемой, требующей тесного взаимодействия дерматовенерологов, онкологов, инфекционистов и патоморфологов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных саркомой Капоши / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М.; 2013.
2. Клинические рекомендации «Саркома Капоши: стандарты ведения больных для врачей

(фельдшерев)». Ассоциация онкологов России; 2024.

3. Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И. и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Пер. с англ. – М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний; 2012.

4. Яковлев А.Б., Голанова О.А. Саркома Капоши: клиническая картина и методы лечения (лекция). Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». 2019; 2(26) (401):119-122. doi:10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-119-122.

5. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство. 2-е изд. / под ред. В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

6. Хоменко Я. Н., Заплетин М. А. Саркома Капоши. Этиопатогенез. Клинические проявления. Диагностика. Лечение. Научный аспект. 2024;36(6):4432-4439.

7. Шарова Н. М., Смольяникова В. А., Свищенко С. И. и др. Редкий случай классической формы саркомы Капоши с поражением слизистой оболочки полости рта. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(2):80-86. doi:10.25208/vdv7626.

8. Халидова Х. Р. Human herpes virus type 8 (HHV-8) в кожных биоптатах больных с классическим типом саркомы Капоши. Журнал теоретической и клинической медицины. 2024;(2): 133.

9. Коберник М. Ю., Николенко В. В., Микова О. Е. и др. Случай развития ВИЧ-ассоциированной саркомы Капоши с поражением кожи и легких. Пермский медицинский журнал. 2024;41(3):153-159. doi:10.17816/pmj413153-159.

10. Хрянин А. А., Стуров В. Г., Айвазян Г. А. и др. Особенности иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных пациентов с развитием саркомы Капоши. Клиническая дерматология и венерология. 2023;22(2):130-140. doi:10.17116/klinderma202322021130.

11. Шангина О. А., Рахимова Г. Р. Клинический случай саркомы Капоши без ВИЧ-инфекции у пожилого пациента. Клиническая геронтология. 2023;29(1-2):63-66. doi:10.26347/1607-2499202301-02063-066.

12. Дымков И. Н., Александров И. В., Перлина А. Д., Васильев Т. С. Злокачественные новообразования кожи у пациентов после трансплантации почки. Нефрология и диализ. 2023;25(4):616-617.

13. Иванов В. А., Гончаров И. М. Визуализация саркомы Капоши с помощью компьютерной томографии. Интегративные тенденции в медицине и образовании. 2022;2: 26-31.

14. Хрянин А. А., Стуров В. Г., Надеев А. П., Бочарова В. К. Идиопатическая саркома Капоши, ассоциированная с герпесвирусной инфекцией. Клиническая дерматология и ве-

нерология. 2022;21(5):630-639. doi:10.17116/klinderma202221051630.

15. Беляков Н. А., Рахманова А. Г., ред. Вирус иммунодефицита человека – медицина. Руководство для врачей. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. 2011:287-292.

REFERENCES

1. Federal clinical guidelines for the management of patients with Kaposi's sarcoma / Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. Moscow; 2013. (In Russ.).

2. Clinical guidelines Kaposi's sarcoma: standards of patient management for doctors (paramedics). Association of Oncologists of Russia; 2024. (In Russ.).

3. Wolf K., Goldsmith L. A., Katz S. I., et al. Fitzpatrick's dermatology in clinical practice. Trans. from English. Moscow: Panfilov Publishing House; BINOM. Knowledge Laboratory; 2012. (In Russ.).

4. Yakovlev A. B., Golanova O. A. Kaposi's sarcoma: clinical picture and treatment methods (lecture). Medical Alphabet. Series «Dermatology». 2019;2(26):119-122. (In Russ.). doi:10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-119-122.

5. HIV infection and AIDS: national guidelines. 2nd ed. Ed. by Pokrovsky V.V. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.).

6. Khomenko Ya. N., Zapletin M. A. Kaposi's sarcoma. Etiopathogenesis. Clinical manifestations. Diagnostics. Treatment. Scientific Aspect. 2024;36(6):4432-4439. (In Russ.).

7. Sharova N. M., Smolyannikova V. A., Svishchenko S. I., et al. A rare case of the classical form of Kaposi's sarcoma with lesions of the oral mucosa. Bulletin of Dermatology and Venereology. 2024;100(2):80-86. (In Russ.). doi:10.25208/vdv7626.

8. Khalidova H. R. Human herpes virus type 8 (HHV-8) in skin biopsies of patients with the classical type of Kaposi's sarcoma. Journal of Theoretical and Clinical Medicine. 2024;(2):133. (In Russ.).

9. Kobernik M. Yu., Nikolenko V. V., Mikova O. E., et al. A case of HIV-associated Kaposi's sarcoma with skin and lung lesions. Perm Medical Journal. 2024;41(3):153-159. (In Russ.). doi:10.17816/pmj413153-159.

10. Khryanin A. A., Sturov V. G., Ayvazyan G. A., et al. Features of the immune status in HIV-infected patients with the development of Kaposi's sarcoma. Clinical Dermatology and Venereology. 2023;22(2):130-140. (In Russ.). doi:10.17116/klinderma202322021130.

11. Shangina O. A., Rakhimova G. R. Clinical case of Kaposi's sarcoma without HIV infection in an elderly patient. Clinical Gerontology.

2023;29(1-2):63-66. (In Russ.). doi:10.26347/1607-2499202301-02063-066.

12. Dymkov I. N., Alexandrov I. V., Perlina A. D., Vasiliev T. S. Malignant neoplasms of the skin in patients after kidney transplantation. *Nephrology and Dialysis*. 2023;25(4):616-617. (In Russ.).

13. Ivanov V. A., Goncharov I. M. Visualization of Kaposi's sarcoma using computed tomography. *Integrative Trends in Medicine and Education*. 2022;2:26–31. (In Russ.).

14. Khryanin A. A., Sturov V. G., Nadeev A. P., Bocharova V. K. Idiopathic Kaposi's sarcoma associated with herpesvirus infection. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2022;21(5):630-639. (In Russ.).doi:10.17116/klinderma202221051630.

15. Belyakov N. A., Rakhmanova A. G., eds. Human immunodeficiency virus – medicine. Handbook for doctors. Saint Petersburg: Baltic Medical Educational Center; 2011:287-292. (In Russ.).

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ НООТРОПОВ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Дмитриевская М. И., Петрова Д. А., Молоков В. И.

Кафедра базисной и клинической фармакологии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия.

Для корреспонденции: Дмитриевская Мария Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: m.dmitrievskaya@mail.ru

For correspondence: Dmitrievskaya Maria Igorevna, candidate of medical sciences, associate professor, of the Department of Basic and Clinical Pharmacology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU) e-mail: m.dmitrievskaya@mail.ru

Information about authors:

Dmitrievskaya M. I., <https://orcid.org/0000-0001-5722-1726>

Petrova D. A., <https://orcid.org/0009-0000-3533-5300>

Molokov V. I., <https://orcid.org/0009-0003-6686-4397>

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассматривается проблема хронического нарушения мозгового кровообращения как одна из ключевых медицинских проблем, которая особенно актуальна для пожилого возраста и характеризуется прогрессирующим ухудшением когнитивных функций вследствие сосудистых факторов. Основное внимание уделено роли эндотелиальной дисфункции как ведущего механизма патогенеза хронического нарушения мозгового кровообращения, проявляющегося в утрате эндотелием барьерных, регуляторных и противовоспалительных функций, а также нарушении синтеза оксида азота. Эндотелиальная дисфункция рассматривается как ранний маркер атеросклероза, способствующий вазоконстрикции, тромбообразованию и апоптозу нейронов, что ухудшает прогноз заболевания. Комплексная терапия хронического нарушения мозгового кровообращения включает модификацию факторов риска, антигипертензивные, антитромботические и нейропротективные подходы, среди которых выделяется применение ноотропных препаратов (пирацетам, цитиколин, винпоцетин, тиоцетам). Ноотропы демонстрируют эффективность в улучшении когнитивных функций, микроциркуляции и коррекции эндотелиальной дисфункции за счёт нейропротективных, метаболических и вазоактивных свойств. Однако недостаточная изученность влияния ноотропов на эндотелий требует дальнейших исследований. Цель обзора — анализ современных знаний о воздействии ноотропов на эндотелиальную дисфункцию при хроническом нарушении мозгового кровообращения. В процессе подготовки данного исследования был проведен систематический поиск и анализ научной литературы с использованием электронных баз данных eLibrary, CyberLeninka и PubMed. Поиск осуществлялся за период с 2019 по 2024 годы по ключевым словам, относящимся к тематике исследования, с применением фильтров по релевантности и хронологии публикаций. Отобранные материалы включали оригинальные исследования и обзоры, опубликованные в рецензируемых научных изданиях. Этот подход обеспечил всесторонний охват актуальной научной информации, что позволило сформировать объективное представление о данной проблеме на текущий момент и обеспечить высокую доказательную базу для представленных в статье данных.

Ключевые слова: хроническое нарушение мозгового кровообращения, эндотелиальная дисфункция, когнитивные функции, ноотропные препараты, нейропротекция, цереброваскулярная патология, микроциркуляция, вазоактивные свойства, антигипоксическое действие, метаболизм мозга.

MECHANISMS OF INFLUENCE OF NOOTROPICS ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL CIRCULATION DISORDER

Dmitrievskaya M. I., Petrova D. A., Molokov V. I.

Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The review examines the problem of chronic cerebrovascular accident as one of the key medical problems, which is especially relevant for the elderly and is characterized by progressive deterioration of cognitive functions due to vascular factors. The main attention is paid to the role of endothelial dysfunction as the leading mechanism of pathogenesis of chronic cerebrovascular accident, manifested in the loss of barrier, regulatory and anti-inflammatory functions by the endothelium, as well as disruption of nitric oxide synthesis. Endothelial dysfunction is considered as an early marker of atherosclerosis, promoting vasoconstriction, thrombus formation and neuronal apoptosis, which worsens the prognosis of the disease. Complex therapy of chronic cerebrovascular accident includes modification of risk factors, antihypertensive, antithrombotic and neuroprotective approaches, among which the use of nootropic drugs (piracetam, citicoline, vinpocetine, thioacetam) stands out. Nootropics

demonstrate effectiveness in improving cognitive functions, microcirculation and correction of endothelial dysfunction due to neuroprotective, metabolic and vasoactive properties. However, insufficient study of the effect of nootropics on the endothelium requires further research. The objective of the review is to analyze current knowledge about the effects of nootropics on endothelial dysfunction in chronic cerebrovascular accident. In the process of preparing this study, a systematic search and analysis of scientific literature was conducted using electronic databases eLibrary, CyberLeninka and PubMed. The search was carried out for the period from 2019 to 2024 using keywords related to the research topic, using filters for relevance and publication chronology. The selected materials included original studies and reviews published in peer-reviewed scientific journals. This approach provided a comprehensive coverage of current scientific information, which made it possible to form an objective understanding of this problem at the current moment and provide a high evidence base for the data presented in the article.

Key words: chronic cerebrovascular insufficiency, endothelial dysfunction, cognitive functions, nootropic drugs, neuroprotection, cerebrovascular pathology, microcirculation, vasoactive properties, antihypoxic effect, brain metabolism.

На сегодняшний день состояние хронического нарушения мозгового кровообращения (ХНМК) является важнейшей медицинской проблемой и относится к числу самых распространенных в клинической практике, особенно у пациентов пожилого возраста. Данный синдром вызван воздействием сосудистых факторов и является одной из наиболее часто встречающихся форм цереброваскулярной патологии, которая характеризуется прогрессирующим ухудшением когнитивных функций [1]. В группу ХНМК следует отнести всех пациентов, имеющих поражение головного мозга вследствие действия сосудистых факторов риска. Эта группа включает в себя: пациентов с артериальной гипертензией, мерцательной аритмией, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), стенозами брахиоцефальных артерий, пациентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку либо кровоизлияние, а также больных с метаболическими нарушениями. Современные представления о патогенезе ХНМК указывают на ряд особенностей метаболизма нервной ткани на фоне факторов риска и в условиях измененной перфузии. Именно это и определяет тактику ведения пациентов и влияет на выбор лекарственной терапии. Основными факторами, влияющими на развитие ХНМК являются: повышение артериального давления, кардиогенные или артериальные эмболии, гипоперфузия, связанная с поражением мелких (микроангиопатия, гиалиноз) или крупных (атеросклероз, фибромышечная дисплазия) сосудов. Также одной из причин прогрессирования нарушения мозгового кровообращения может являться резкое снижение артериального давления. Как было отмечено, ХНМК – это синдром поражения головного мозга у пациентов с разнообразными сердечно-сосудистыми расстройствами, объединенными изменениями кровотока и дегенеративных процессов. Это позволяет выделить у таких больных три группы симптомов: синдром когнитивного нарушения; аффективные расстройства и очаговые неврологические нарушения. Такое

разделение на группы имеет важное значение для ведения пациентов.

Одним из ключевых механизмов развития ХНМК является эндотелиальная дисфункция (ЭД). Данное состояние определяется как утрата эндотелием его барьерных функций, способности контролировать тонус и толщину сосудов, а также управлять процессами фибринолиза и коагуляции, и оказывать иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект [1-3].

Терапия ХНМК требует разностороннего подхода. Успешное лечение предполагает проведение вторичной профилактики инсульта, коррекцию депрессивных и иных эмоциональных нарушений, а также использование необходимой терапии. Базисная терапия ХНМК включает в себя модификацию факторов риска, антигипертензивную, гиполипидемическую и антитромботическую терапию. Также при лечении ХНМК используют ноотропные препараты способствующие активации когнитивных функций и повышающие устойчивость мозга к различным повреждающим факторам [4-7]. Эти лекарственные средства используются для терапии деменции различного происхождения, хронической недостаточности мозгового кровообращения, психоорганических расстройств, вегетативной дисфункции, а также ряда других патологических состояний. Они рассматриваются как перспективное направление в терапии ХНМК, особенно с целью предотвращения ЭД [8-10]. Но, в то же время воздействие этих препаратов на функцию эндотелия сосудов изучено недостаточно.

Целью данного обзора является изучение и анализ имеющихся на данный момент новейших литературных знаний, а также выявление особенностей влияния ноотропных препаратов на ЭД у больных ХНМК.

В процессе подготовки данного исследования был проведен систематический поиск и анализ научной литературы с использованием электронных баз данных eLibrary, CyberLeninka и PubMed на русском и английском языках. Поиск осуществ-

влялся за период с 2019 по 2024 годы по ключевым словам, относящимся к тематике исследования, с применением фильтров по релевантности и хронологии публикаций, на русском языке – хроническое нарушение мозгового кровообращения, эндотелиальная дисфункция, когнитивные функции, ноотропные препараты, нейропротекция, цереброваскулярная патология, микроциркуляция, вазоактивные свойства, антигипоксическое действие, метаболизм мозга, и на английском языке – *chronic cerebrovascular insufficiency, endothelial dysfunction, cognitive functions, nootropic drugs, neuroprotection, cerebrovascular pathology, microcirculation, vasoactive properties, antihypoxic effect, brain metabolism*.

Среди механизмов, способствующих развитию ХНМК, выделяется дисфункция эндотелия. При этом состоянии эндотелий утрачивает свои ключевые свойства: барьерную функцию, способность регулировать сосудистый тонус и толщину стенок сосудов, а также управлять процессами свёртывания крови и фибринолиза. Также нарушается его участие в иммунных и противовоспалительных реакциях [11]. Клетки эндотелия отличаются выраженной активностью и вырабатывают вещества, которые имеют большое значение для механизмов свёртываемости крови, тонуса сосудов, уровня артериального давления, фильтрационной работы почек, сократительной функции сердца и метаболического обеспечения деятельности мозга. Кроме этого, эндотелий может реагировать на механическое воздействие потока крови, уровень давления в сосуде и степень напряжения мышечной ткани сосудистой стенки [2;9]. Молекулярные механизмы ЭД напрямую связаны с уменьшением синтеза и усилением распада оксида азота (NO) – биологического медиатора широкого спектра действия, подавляющего сосудосуживающие механизмы, размножение клеток и агрегацию тромбоцитов, возникающие из-за факторов риска.

ЭД является одним из самых ранних маркеров атеросклероза и важных патогенетических звеньев. При данном состоянии происходит дисбаланс между гуморальными элементами, которые могут оказывать защитное влияние (оксид азота, простагландины, фактор гиперполяризации эндотелия), и веществами, способными повреждать сосудистую стенку (тромбоксан A₂, эндотелин-1, супероксидные анионы) [12]. В настоящее время доказана роль NO как универсального биорегулятора в ЦНС, участвующего в обеспечении внутриклеточной сигнализации, а также как нейромедиатора сопряжения локальных уровней нейрональной активности и кровотока в одном и том же участке мозга [13; 14]. Молекулярные механизмы ЭД напрямую связаны с нарушением

в системе синтеза NO и угнетением NO-синтазы (NOS) под влиянием повышенного уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности крови [1]. Развившаяся при этом дисфункция эндотелия способствует вазоконстрикции, повышенному клеточному росту, пролиферации гладкомышечных клеток, накоплению в них липидов, адгезии и агрегации тромбоцитов крови, тромбообразованию в сосудах. В настоящее время доказано, что ЭД также способствует развитию окислительных процессов и апоптоза нейронов, что ухудшает когнитивные функции и прогноз заболевания [2; 3]. Кроме описанного выше влияния NO на поддержание тонуса сосудов, эндотелий также высвобождает фактор роста эндотелия сосудов В – VEGF-B, который, в свою очередь, влияет на развитие гипертонии, а также участвует в поддержании функций эндотелиальных клеток, поэтому значительное повышение VEGF-B является одним из факторов риска [1].

При эндотелиальной дисфункции нарушаются функции клеток эндотелия и количество выделяемых ими веществ начинает уменьшаться. Среди них: колебания уровня молекул адгезии в сыворотке крови (sVCAM-1, sICAM-1, Е-селектин), ингибитора активатора плазминогена-1 – PAI-1, тканевого активатора плазминогена – tPA, фактора фон Виллебранда, лектиноподобного окисленного рецептора липопротеина низкой плотности-1 – LOX-1, циркулирующих зрелых эндотелиальных клеток, клеток-предшественников эндотелия и вазоконстрикторного агента – ET-1 [1; 2]. Гипергликемия также играет роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции [3]. При данном состоянии снижается регуляция субстрата рецептора p53 – IRSp53 и, следовательно, повышается регулировка gal-3, который активирует NF-κB, что в итоге, ухудшает миграцию эндотелиальных клеток. Кроме того, изучено, что гипергликемия является индуктором клеточной гипоксии, включая клетки эндотелия. Цитокины включают IL-1β, также участвующий в дисфункции эндотелиальных клеток, особенно путем снижения выработки eNOS.

Также было выявлено, что изменения в функции эндотелиальных прогениторных клеток (Endothelial progenitor cell — EPC) также влияют на возникновение эндотелиальной дисфункции [1]. Данные клетки-предшественницы, обеспечивают поддержание целостности эндотелия и его восстановление после сосудистого повреждения. В связи с этим, EPC, полученные из костного мозга и периферической крови, могут производить факторы роста, включая фактор роста эндотелия сосудов и фактор роста фибробластов, которые являются факторами риска.

Невозможно создать универсальное лекарственное средство, которое могло бы воздейство-

вать на повреждающие факторы головного мозга, аффективные расстройства и одновременно быть нейропротектором. Поэтому все качественные исследования проведены для отдельных клинических ситуаций. Следовательно, нельзя говорить об универсальных лекарствах для лечения ХНМК [1; 4]. Основным принципом терапии ХНМК является комплексный подход, так как необходимо не только воздействовать на симптомы и жалобы, но и препятствовать прогрессированию когнитивных нарушений и эмоциональных расстройств. Эффективная терапия ХНМК должна включать вторичную профилактику инсульта и когнитивных нарушений, лечение депрессии и других аффективных расстройств и нейропротективную терапию [5].

В настоящее время в терапии ХНМК широко применяются различные препараты и схемы антигипертензивной, антикоагулянтной и антитромботической терапии, а также гиполипидемические средства. Среди наиболее актуальных и перспективных инструментов фармакотерапевтического воздействия на ЦНС следует назвать ноотропные средства [8; 16]. Благодаря своим нейропротективным, метаболическим и вазоактивным свойствам они демонстрируют значительную эффективность в коррекции и предотвращении ЭД и улучшении клинических исходов у пациентов с ХНМК. Классификация ноотропных препаратов включает в себя: производные пирролидона, производные ГАМК, производные диметиламиноэтанола (предшественники ацетилхолина), препараты с преимущественно вазоактивным действием, препараты с комбинированным действием и стимуляторы дофаминергической системы [5]. На сегодняшний день ноотропные препараты представляют собой уникальную группу лекарственных средств, обладающих целенаправленным воздействием на обмен веществ в нервной ткани. Их терапевтический эффект базируется на двух основных механизмах: улучшении когнитивных способностей и защитной функции для нейронов. Это становится возможным благодаря комплексному влиянию на различные процессы в нервной системе, включая стабилизацию клеточных мембран, а также борьбу со свободными радикалами [4].

Ноотропные препараты способствуют улучшению умственных способностей, оптимизации памяти, а также нормализации взаимосвязи между психическими и соматическими процессами. Они замедляют прогрессирование нейродегенеративных изменений, вызванных стрессом и возрастными факторами, и снижают выраженность неврологических нарушений. Особую значимость имеет их способность корректировать церебральную гемодинамику, улучшая кровоснабжение струк-

тур головного мозга [17; 18]. По мнению ряда авторов, ноотропы улучшают микроциркуляцию в головном мозге за счёт оптимизации пассажа эритроцитов через сосуды микроциркуляторного русла и ингибирования агрегации тромбоцитов, что свидетельствует о непосредственном влиянии на состояние и функции эндотелия.

Важно отметить, что ноотропы, воздействуя через холинергический механизм, активируют синтез NO – эндогенного медиатора, выполняющего роль мощного вазодилататора. Этот молекулярный фактор не только регулирует тонус сосудов, но и участвует в нейробиологических процессах, включая консолидацию кратковременной памяти.

В последние годы были проведены исследования, подтверждающие эффективность ноотропов (пирацетам, цитиколин, винпоцетин и тиоцетам) в коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХНМК [19-23]. Анализ данных показывает, что применение препаратов обусловлено их противоишемическим действием, в основе которого лежит способность усиливать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов с сохранением фонда АТФ и стабилизировать метаболизм клеток мозга [24-26]. Применение пирацетама в течение 12 недель у пациентов с ХНМК привело к значительному улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации на 25% и снижению уровня маркеров окислительного стресса, что свидетельствует о его эффективности [27; 28]. Также было выявлено, что цитиколин улучшает когнитивные функции у пациентов с ХНМК за счёт восстановления эндотелиальной функции и увеличения мозгового кровотока, а винпоцетин доказал свою эффективность за счёт снижения уровня провоспалительных цитокинов и улучшения микроциркуляции [10; 22; 26]. Установлено, что препарат тиоцетам наиболее эффективен в лечении астенических проявлений ХНМК, что объясняется его мембраностабилизирующим, противоишемическим и нейропротективным действием [15; 24]. При патологических процессах дисфункция синтеза NO возникает вследствие дефицита ферментов, необходимых для его синтеза, а также апоптоза нейронов-продуцентов, что клинически проявляется спазмом церебральных артерий. Под влиянием ноотропных препаратов значительно снижается уровень провоспалительных цитокинов и происходит стимуляция активности NOS, так как она регулируется холинергическими механизмами, что, в свою очередь, способствует повышению синтеза NO и улучшению микроциркуляции [1; 2]. Таким образом, ноотропы предотвращают дальнейшее повреждение эндотелия, тем самым значительно влияя на ме-

ханизмы эндотелиальной дисфункции и частично предотвращая ее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ноотропные препараты представляют собой перспективное направление в терапии ХНМК, особенно в контексте коррекции эндотелиальной дисфункции. Выбор конкретного препарата зависит от клинической картины, показаний и индивидуальных особенностей пациента. Способность ноотропных препаратов заключается в улучшении синтеза NO, снижении уровня эндотелина-1 и подавлении окислительного стресса, что способствует восстановлению микроциркуляции и нейропротекции. Поскольку клинические данные подтверждают перспективность применения ноотропных средств, в частности тиоцетама, в борьбе с гипоксией, необходимо использовать данный препарат для достижения противоишемического эффекта и стабилизации метаболизма клеток мозга. Однако для повышения эффективности терапии ХНМК необходимы дальнейшие исследования долгосрочных эффектов ноотропов, их комбинаций с другими препаратами и разработка индивидуальных подходов к лечению данного заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cyr A. R., Huckaby L. V., Shiva S. S., Zuckerbraun B. S. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020 Apr;36(2):307-321. doi:10.1016/j.ccc.2019.12.009.
2. Medina-Leyte D. J., Zepeda-García O., Domínguez-Pérez M., González-Garrido A., Villarreal-Molina T., Jacobo-Albavera L. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 8;22(8):3850. doi:10.3390/ijms22083850.
3. Al-Kuraishy H. M., Al-Gareeb A. I., Eliwa D., Alexiou A., Papadakis M., Alruwaili M., Batiha G. E. The mechanistic role of piracetam in the management of vascular dementia. *Behav Brain Res.* 2025 May 28;486:115551. doi:10.1016/j.bbr.2025.115551.
4. Dang C., Wang Q., Zhuang Y., Li Q., Feng L., Xiong Y., Lu Y. Pharmacological treatments for vascular dementia: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2024 Aug 22;15:1451032. doi:10.3389/fphar.2024.1451032.
5. Malik M., Tlustoš P. Nootropics as Cognitive Enhancers: Types, Dosage and Side Effects of Smart Drugs. *Nutrients.* 2022 Aug 17;14(16):3367. doi:10.3390/nu14163367.
6. Roe A. L., Venkataraman A. The Safety and Efficacy of Botanicals with Nootropic Effects. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(9):1442-1467. doi:10.2174/1570159X19666210726150432.
7. Panda P. K., Ramachandran A., Panda P., Sharawat I. K. Safety and Efficacy of Vinpocetine as a Neuroprotective Agent in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurocrit Care.* 2022 Aug;37(1):314-325. doi:10.1007/s12028-022-01499-y.
8. Смирнова А. А., Живолупов С. А. Патогенетические механизмы когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии и перспективы их коррекции с помощью ноотропных и нейропротекторных средств. *Нервные болезни.* 2023;17(6):85-93. doi:10.21518/ms2023-099.
9. Исайкин А. И., Чердак М. А. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии хронических нарушений мозгового кровообращения. *Нервные болезни.* 2023;13(3):20-26.
10. Bonvicini M., Travaglini S., Lelli D., Antonelli Incalzi R., Pedone C. Is Citicoline Effective in Preventing and Slowing Down Dementia A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Nutrients.* 2023 Jan 12;15(2):386. doi:10.3390/nu15020386.
11. Naderi-Meshkin H., Setyaningsih W. A. W. Endothelial Cell Dysfunction: Onset, Progression, and Consequences. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2024 Jun 20;29(6):223. doi:10.31083/j.fbl2906223.
12. Власов Т. Д., Петрищев Н. Н., Лазовская О. А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2020;17(2):76-84. doi:10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84.
13. Ajoolabady A., Pratico D., Ren J. Endothelial dysfunction: mechanisms and contribution to diseases. *Acta Pharmacol Sin.* 2024 Oct;45(10):2023-2031. doi:10.1038/s41401-024-01295-8.
14. Poredos P., Poredos A. V., Gregoric I. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications. *Angiology.* 2021 Aug;72(7):604-615. doi:10.1177/0003319720987752.
15. Эфендиева К. М. Г. Основания Манника в качестве ноотропных препаратов. *Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы.* 2023;3(71):149-154.
16. Cichon N., Wlodarczyk L., Saluk-Bijak J., Bijak M., Redlicka J., Gorniak L., Miller E. Novel Advances to Post-Stroke Aphasia Pharmacology and Rehabilitation. *J Clin Med.* 2021 Aug 24;10(17):3778. doi:10.3390/jcm10173778.
17. Battle C. E., Abdul-Rahim A. H., Shenkin S. D., Hewitt J., Quinn T. J. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *Cochrane*

Database Syst Rev. 2021 Feb 22;2(2):CD013306. doi:10.1002/14651858.CD013306.pub2.

18. Баранов К. К., Котова Е. Н., Вязьменов Э. О., Полунин М. М. Возможности применения ноотропов у пациентов с когнитивной дисфункцией и оториноларингологической патологией. Лечебное дело. 2024;(4):121-132. doi:10.24412/2071-5315-2024-13214.

19. Ковалев Г. И., Сухорукова Н. А., Кондрахин Е. А., Васильева Е. В., Салимов Р. М. Влияние пирацетама на рецепторные системы мозга мышей CD-1 с разным фенотипом устойчивости внимания. Химико-фармацевтический журнал. 2021;55(8):15-20. doi:10.30906/0023-1134-2021-55-8-10-14.

20. Талалаенко А. Н., Абрамец И. И. Экспериментальная фармакология и нейрохимические механизмы действия ноотропных средств. Журнал психиатрии и медицинской психологии. 2023;1(2):56-68.

21. Secades J. J., Gareri P. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update. Rev Neurol. 2022 Nov 30;75(s05):S1-S89. doi:10.33588/rn.75s05.2022311.

22. Fan F., Xu S., Guo M., Cai T. Effect of organic acids on the solid-state polymorphic phase transformation of piracetam. Int J Pharm. 2023 Nov 25;647:123532. doi:10.1016/j.ijpharm.2023.123532.

23. Meador K. J., Leeman-Markowski B., Medina A. E., Illamola S. M., Seliger J., Novak G., Lin C., Ivanisevic M., Razavi B., Marino S., Boyd A., Loring D. W. Vinpocetine, cognition, and epilepsy. Epilepsy Behav. 2021 Jun;119:107988. doi:10.1016/j.yebeh.2021.107988.

24. Ганьшина Т. С., Курза Е. В. Влияние ноотропных препаратов на когнитивные функции. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021;84(5):23-29. doi:10.30906/0869-2092-2021-84-5-3-5.

25. Ebrahimi S., Ashkani Esfahani S., Ebrahimi A. Comparison of the Effects of Citicoline and Piracetam on Hypoxic-ischemic Brain Damage in Neonatal Rabbits. Iran J Child Neurol. 2022 Winter;16(1):77-84. doi:10.22037/ijcn.v15i4.29816.

26. Abdelmageed N., Twafik W. A., Morad O. A., Haridy M., Hassan R., Ahmed M., El-Zorba H. Y., El-Banna H. A., Seddek A. L., Ghallab A., Morad S. A. F. Vinpocetine protects against chloroquine-induced cardiotoxicity by mitigating oxidative stress. Arch Toxicol. 2023 Oct;97(10):2763-2770. doi:10.1007/s00204-023-03546-9.

27. Соловьева Э. Ю., Амелина И. П., Баранова О. А., Чеканов А. В. Лечение когнитивных и астенических расстройств сосудистого генеза. От пирацетама к Тиоцетаму. Нервные болезни. 2023;(1):48-58 doi:10.24412/2226-0757-2023-12845.

28. Mohylyuk V. Effect of roll compaction pressure on the properties of high drug-loaded piracetam granules and tablets. Drug Dev Ind Pharm. 2022 Sep;48(9):425-437. doi:10.1080/03639045.2022.2123499.

29. Соловьева Э. Ю., Филатова И. П. Эффективное управление когнитивными нарушениями у пациента с хронической ишемией головного мозга. Нервные болезни. 2024;(2):75-84. doi:10.24412/2226-0757-2024-13130.

30. Khoury R., Liu Y., Sheheryar Q., Grossberg G. T. Pharmacotherapy for Frontotemporal Dementia. CNS Drugs. 2021 Apr;35(4):425-438. doi:10.1007/s40263-021-00813-0.

REFERENCES

1. Cyr A. R., Huckaby L. V., Shiva S. S., Zuckerbraun B. S. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. Crit Care Clin. 2020 Apr;36(2):307-321. doi:10.1016/j.ccc.2019.12.009.

2. Medina-Leyte D. J., Zepeda-García O., Domínguez-Pérez M., González-Garrido A., Villarreal-Molina T., Jacobo-Albavera L. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutic Approaches. Int J Mol Sci. 2021 Apr 8;22(8):3850. doi:10.3390/ijms22083850.

3. Al-Kuraishy H. M., Al-Gareeb A. I., Eliwa D., Alexiou A., Papadakis M., Alruwaili M., Batiha G. E. The mechanistic role of piracetam in the management of vascular dementia. Behav Brain Res. 2025 May 28;486:115551. doi:10.1016/j.bbr.2025.115551.

4. Dang C., Wang Q., Zhuang Y., Li Q., Feng L., Xiong Y., Lu Y. Pharmacological treatments for vascular dementia: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. Front Pharmacol. 2024 Aug 22;15:1451032. doi:10.3389/fphar.2024.1451032.

5. Malik M., Tlustoš P. Nootropics as Cognitive Enhancers: Types, Dosage and Side Effects of Smart Drugs. Nutrients. 2022 Aug 17;14(16):3367. doi:10.3390/nu14163367.

6. Roe A. L., Venkataraman A. The Safety and Efficacy of Botanicals with Nootropic Effects. Curr Neuropharmacol. 2021;19(9):1442-1467. doi:10.2174/1570159X19666210726150432.

7. Panda P. K., Ramachandran A., Panda P., Sharawat I. K. Safety and Efficacy of Vinpocetine as a Neuroprotective Agent in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neurocrit Care. 2022 Aug;37(1):314-325. doi:10.1007/s12028-022-01499-y.

8. Smirnova A. A., Zhivolupov S. A. Pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in cerebrovascular pathology and prospects for their correction using nootropic and neuroprotective agents. Nervous Diseases. 2023;17(6):85-93. doi:10.21518/ms2023-099. (In Russ.).

9. Isaikin A. I., Cherdak M. A. Modern aspects of pathogenesis, diagnostics and therapy of chronic cerebrovascular disorders. *Nervous diseases*. 2023;13(3):20-26. (In Russ.).
10. Bonvicini M., Travaglini S., Lelli D., Antonelli Incalzi R., Pedone C. Is Citicoline Effective in Preventing and Slowing Down Dementia A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023 Jan 12;15(2):386. doi:10.3390/nu15020386.
11. Naderi-Meshkin H., Setyaningsih W. A. W. Endothelial Cell Dysfunction: Onset, Progression, and Consequences. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024 Jun 20;29(6):223. doi:10.31083/j.fbl2906223.
12. Vlasov T. D., Petrishchev N. N., Lazovskaya O.A. Endothelial dysfunction. Do we understand this term correctly? *Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020;17(2):76-84. doi:10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84. (In Russ.).
13. Ajoolabady A., Pratico D., Ren J. Endothelial dysfunction: mechanisms and contribution to diseases. *Acta Pharmacol Sin*. 2024 Oct;45(10):2023-2031. doi:10.1038/s41401-024-01295-8.
14. Poredos P., Poredos A. V., Gregoric I. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications. *Angiology*. 2021 Aug;72(7):604-615. doi:10.1177/0003319720987752.
15. Efendieva K. M. G. Mannich bases as nootropic drugs *Bulletin of the Bashkir State Pedagogical University named after M. Akmulla*. 2023;3(71):149-154. (In Russ.).
16. Cichon N., Wlodarczyk L., Saluk-Bijak J., Bijak M., Redlicka J., Gorniak L., Miller E. Novel Advances to Post-Stroke Aphasia Pharmacology and Rehabilitation. *J Clin Med*. 2021 Aug 24;10(17):3778. doi:10.3390/jcm10173778.
17. Battle C. E., Abdul-Rahim A. H., Shenkin S. D., Hewitt J., Quinn T. J. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 22;2(2):CD013306. doi:10.1002/14651858.CD013306.pub2.
18. Baranov K. K., Kotova E. N., Vyazmenov E. O., Polunin M. M. Possibilities of using nootropics in patients with cognitive dysfunction and otolaryngological pathology. *Medical care*. 2024;(4):121-132. doi:10.24412/2071-5315-2024-13214. (In Russ.).
19. Kovalev G. I., Sukhorukova N. A., Kondrakhin E. A., Vasilyeva E. V., Salimov R. M. The effect of piracetam on the receptor systems of the brain of CD-1 mice with different phenotypes of attention stability. *Chemical and pharmaceutical journal*. 2021;55(8):15-20. doi:10.30906/0023-1134-2021-55-8-10-14. (In Russ.).
20. Talalaenko A. N., Abramets I. I. Experimental pharmacology and neurochemical mechanisms of action of nootropic drugs. *Journal of psychiatry and medical psychology*. 2023;1(2):56-68. (In Russ.).
21. Secades J. J., Gareri P. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update. *Rev Neurol*. 2022 Nov 30;75(s05):S1-S89. doi:10.33588/rn.75s05.2022311.
22. Fan F., Xu S., Guo M., Cai T. Effect of organic acids on the solid-state polymorphic phase transformation of piracetam. *Int J Pharm*. 2023 Nov 25;647:123532. doi:10.1016/j.ijpharm.2023.123532.
23. Meador K. J., Leeman-Markowski B., Medina A. E., Illamola S. M., Seliger J., Novak G., Lin C., Ivanisevic M., Razavi B., Marino S., Boyd A., Loring D. W. Vinpocetine, cognition, and epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021 Jun;119:107988. doi:10.1016/j.yebeh.2021.107988.
24. Ganshina T. S., Kurza E. V. Effect of nootropic drugs on cognitive functions. *Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2021;84(5):23-29. doi:10.30906/0869-2092-2021-84-5-3-5. (In Russ.).
25. Ebrahimi S., Ashkani Esfahani S., Ebrahimi A. Comparison of the Effects of Citicoline and Piracetam on Hypoxic-ischemic Brain Damage in Neonatal Rabbits. *Iran J Child Neurol*. 2022 Winter;16(1):77-84. doi:10.22037/ijcn.v15i4.29816.
26. Abdelmageed N., Twafik W. A., Morad O. A., Haridy M., Hassan R., Ahmed M., El-Zorba H. Y., El-Banna H. A., Seddek A. L., Ghallab A., Morad S. A. F. Vinpocetine protects against chloroquine-induced cardiotoxicity by mitigating oxidative stress. *Arch Toxicol*. 2023 Oct;97(10):2763-2770. doi:10.1007/s00204-023-03546-9.
27. Solovieva E. Yu., Amelina I. P., Baranova O. A., Chekanov A. V. Treatment of cognitive and asthenic disorders of vascular genesis. From Piracetam to Thiocetam. *Nervous Diseases*. 2023;(1):48-58. doi:10.24412/2226-0757-2023-12845. (In Russ.).
28. Mohylyuk V. Effect of roll compaction pressure on the properties of high drug-loaded piracetam granules and tablets. *Drug Dev Ind Pharm*. 2022 Sep;48(9):425-437. doi:10.1080/03639045.2022.2123499.
29. Solovieva E. Yu., Filatova I. P. Effective management of cognitive impairment in a patient with chronic cerebral ischemia. *Nervous Diseases*. 2024;(2):75-84. doi:10.24412/2226-0757-2024-13130. (In Russ.).
30. Khoury R., Liu Y., Sheheryar Q., Grossberg G. T. Pharmacotherapy for Frontotemporal Dementia. *CNS Drugs*. 2021 Apr;35(4):425-438. doi:10.1007/s40263-021-00813-0.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ИСПОЛЬЗОВАНИИ БАЛЛОННЫХ КАТЕТЕРОВ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ У БОЛЬНЫХ СО СТЕНОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Зиядинов А. С.^{1,2}, Ильченко Ф. Н.¹, Кретов Е. И.³, Крисанов В. А.², Аль-Сулами А. Р.²,
Савельев О. В.²

¹Кафедра хирургии № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко», 295017, ул. Киевская, д. 69, Симферополь, Россия

³Центральная клиническая больница, 630108, ул. Станционная, 30а, Новосибирск, Россия

Для корреспонденции: Аль-Сулами Альтагер Рагheb, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: xlighton@gmail.com

For correspondence: Al-Sulami Altager Ragheb, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: xlighton@gmail.com.

Information about the authors:

Ziyadinov A. S., <https://orcid.org/0009-0000-7281-5936>

Ilchenko F. N., <http://orcid.org/0000-0003-3703-6595>

Kretov E. I., <https://orcid.org/0000-0002-7109-9074>

Krisanov V. A., <https://orcid.org/0009-0000-7281-5936>

Saveliev O. V., <https://orcid.org/0009-0002-9974-9590>

Al-Sulami Altager Ragheb, <https://orcid.org/0009-0007-7739-481X>

РЕЗЮМЕ

В представленном обзоре проведена оценка долгосрочной эффективности и безопасности баллонных катетеров с лекарственным покрытием в различных клинических ситуациях, выполнен анализ протоколов их изолированного применения и их сочетания с другими методами лечения для достижения наилучших результатов у пациентов с различными типами поражений коронарных артерий. Поиск литературы осуществлялся за период с 2002 по 2025 годы на сайтах Pubmed, Springer, eLIBRARY на русском и английском языках. Проанализированы также результаты клинических исследований, сравнивающих эффективность этих методов в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Особое внимание уделено новым технологиям и подходам, направленным на снижение частоты повторных рестенозов и улучшение отдаленных результатов лечения. Показано, что баллонные катетеры с лекарственным покрытием представляют собой важный шаг вперед в рентгенэндоваскулярной хирургии, особенно в контексте лечения рестенозов. Данные медицинские устройства позволяют значительно отсрочить открытую хирургическую реваскуляризацию. Имеющееся на баллоне покрытие позволяет повысить эффективность ангиопластики, особенно при коморбидности с сахарным диабетом. У пациентов высокого риска, которым в данный момент нельзя провести коронарную реваскуляризацию, баллонная ангиопластика рестеноза позволяет выигрывать время и безопасно подготовить пациента к радикальной коррекции, минимизировав риски сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: баллонные катетеры, острый коронарный синдром, сахарный диабет, перкутанная транслюминальная коронарная ангиопластика, стенты, рестеноз, баллон с лекарственным покрытием, стент с лекарственным покрытием

CURRENT TRENDS IN THE USE OF DRUG-ELUTE BALLOON CATHETERS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY STENOSIS

Ziyadinov A. S.^{1,2}, Ilchenko F. N.¹, Kretov E. I.³, Krisanov V. A.², Al-Sulami A. R.², Saveliev O. V.²

¹Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Simferopol, Russia

³Central Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

In this review, the authors evaluated long-term efficacy and safety of drug-coated balloon catheters in different clinical situations, to analyze protocols of their isolated use and their combination with other treatment methods to achieve the best results in patients with different types of coronary artery lesions. The literature was searched for the period from 2002 to 2025 on the websites Pubmed, Springer, eLibrary in Russian and English.

The results of clinical trials comparing the efficacy of these methods in short-term and long-term perspective were analyzed. We paid special attention is paid to new technologies and approaches aimed at reducing the incidence of recurrent restenosis and improving the long-term results of treatment. The analysis covers both short- and long-term efficacy of these approaches based on clinical trials. New technologies and strategies aimed at reducing the incidence of repeat restenosis and improving long-term treatment outcomes are reviewed. Conclusion. Drug-coated balloon catheters represent an important step forward in X-ray endovascular surgery, especially in the context of restenosis treatment. These medical devices make it possible to significantly delay open surgical revascularization. The coating available on the balloon allows for improved efficacy of angioplasty, especially when comorbid with diabetes mellitus. In high-risk patients who cannot currently undergo coronary revascularization, balloon angioplasty in stent restenosis can buy time and safely prepare the patient for radical correction, minimizing the risks of cardiovascular events.

Key words: balloon catheters, acute coronary syndrome, diabetes mellitus, percutaneous transluminal coronary angioplasty, stents, restenosis, drug-coated balloon, drug-eluting stent.

Настоящая работа представляет собой обзор литературных данных по проблеме эндоваскулярных вмешательств у больных со стенозом коронарной артерии с использованием баллонных катетеров для безметаллической ангиопластики.

Поиск литературы проводился за период с 2002 по 2025 годы на сайтах Pubmed, Springer, eLIBRARY по ключевым словам: на русском языке (баллонные катетеры, острый коронарный синдром, сахарный диабет, перкутанная транслюминальная коронарная ангиопластика, стенты, рестеноз, баллон с лекарственным покрытием, стент с лекарственным покрытием) и на английском языке (balloon catheters, acute coronary syndrome, diabetes mellitus, percutaneous transluminal coronary angioplasty, stents, restenosis, drug-coated balloon (DCB), drug-eluting stent (DES)).

Первое успешное эндоваскулярное вмешательство с использованием для пластики стеноза коронарной артерии баллонного катетера было проведено в 1977 году [1]. С этого момента начал развиваться так называемый безметаллический (или безстентовый) подход к коррекции гемодинамически значимых сужений просвета артерий. Также данная процедура стала основой для дальнейших исследований и разработок в области минимально инвазивных методов лечения целого ряда патологий [2].

Ангиопластика с использованием баллонного катетера на долгое время стала стандартом эндоваскулярной коррекции, так как идеи стентирования артерий только стали зарождаться, а имевшиеся на то время голометаллические стенты были несовершенными [3], что было связано с тем, что внутренний диаметр стента был значительно меньше внешнего, а сама конструкция его была довольно массивной (из-за большой ширины опорной балки). К тому времени технологии создания максимально опорноспособных конструкций ещё не получили такого развития, как сейчас [4]. Кроме того, имевшиеся на то время стенты не были способны адаптироваться к извитому ходу артерии, в связи с чем, у подавляющего большинства пациентов они создавали предпосылки для тромбозов [5]. Частота рестеноза в области стента

была очень высока из-за гиперплазии интимы и травмы сосудистой стенки, которая ещё больше ускоряла прогрессирование стенозирующего заболевания [6]. Тем не менее, на протяжении примерно 10 лет ангиопластика была стандартом лечения стенотических заболеваний, что было определенным компромиссом [7]. Уже в то время было ясно, что в данном виде технология ангиопластики не может быть «золотым стандартом» лечения стеноза коронарных артерий.

Главной причиной отказа от ангиопластики в последующем было то, что она не спасала от прогрессирующего стеноза, её эффект был весьма нестойким [8]. По некоторым данным, у 20-30% пациентов, прошедших обычную ангиопластику, в течение года развивался рестеноз, что требовало повторных вмешательств с увеличением риска осложнений [9].

С развитием современных стентов нового поколения, обладающих лекарственным покрытием, узким профилем, способностью адаптироваться к естественным изгибам сосудов, с появившейся технической возможностью повторного вмешательства в области ранее установленного стента в коронарной ангиохирургии баллоны стали использоваться значительно реже [10]. Со временем стало очевидно, что даже и более современные стенты не решают проблему неоплазии интимы, тромбообразования, местных воспалительных и вазомоторных реакций. Многократные усовершенствования конструкции коронарных стентов: новые составы сплавов, уменьшенная толщина стоек и улучшенная биосовместимость полимеров улучшили клинические результаты. Так, в течение 1 года после имплантации стента [11], уменьшилась совокупность случаев смерти от остановки сердца, инфаркта миокарда, развития реперфузионного синдрома.

Однако, в настоящее время, даже у современных металлических стентов с лекарственным покрытием – DES частота тромбоза стента составляет от 2% до 4% в течение 5-10 лет наблюдения. Механизм, лежащий в основе изменений в сосудах независимо от устройства, связан с металлической структурой протеза, который механически

деформирует и ограничивает движение сосуда, препятствуя его адаптивному положительному ремоделированию [12].

Неудаляемый металлический каркас служит источником очагов воспаления, неоатеросклероза и разрушения стента с последующим рестенозом или тромбозом. В тоже время, исследования с применением методов визуализации показали, что при использовании новых методов интервенционной стратегии как средств повышения безопасности, количество очень поздних (более 1 года) клинических случаев рестеноза снижается [13].

Несмотря на то, что стенты значительно уменьшили риск рестеноза (в среднем – до 100 % в первый год после установки), оказалось, что данная технология все же не исключает возврат ишемической симптоматики в сроки до 2 лет [2; 5]. Так, по данным Мальгиной М.П. [14] лишь у 66% пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), при наблюдении в течение 2 лет не было возврата симптомов стенокардии, а у других 34% пациентов отмечался возврат ишемии из-за рестеноза в области стента или из-за прогрессирования атеросклероза.

С учётом высокой распространённости ишемической болезни сердца, не вызывает сомнения актуальность вопроса ЧКВ, а их совершенствование являются приоритетной задачей в современной кардиологии. По целому спектру направлений ведутся разработки по улучшению технологии эндоваскулярной реваскуляризации коронарных артерий.

Предпринимаются попытки разработки биорезорбируемых каркасов, новых лекарственных покрытий, способных местно остановить стенотические процессы, а именно, контролировать процессы гиперплазии интимы, прогрессирующего атеросклероза, тромбообразования. Однако, в настоящее время, наиболее перспективными являются технологии безметаллической ангиопластики с применением баллонных катетеров, имеющих лекарственное покрытие. Дополнительным их преимуществам является возможность коррекции так называемых in-stent – рестенозов.

Первые упоминания о баллонных катетерах с лекарственным покрытием начали появляться в конце 1990-х годов. Лекарственное покрытие в данном баллоне наносилось на его поверхность. Во время раздувания баллона лекарственное покрытие контактировало с интимой пораженного участка, так и достигалась доставка данного лекарства [15].

Главным и очевидным недостатком было то, что лекарство достаточно быстро «вымывалось» и оказывалось в системном кровотоке, в связи с чем его эффективность близилась к нулю.

Описаны также случаи, в которых было показано, что больше половины лекарства «вымывается» со стента ещё до его доставки в место ангиопластики.

Решением данной проблемы стало создание микросфер с лекарственным покрытием. Данные микросферы крепятся к поверхности баллона, в них находятся лекарственные препараты. Оболочка микросферы защищает препарат от его высвобождения в системном кровотоке до момента таргетной доставки лекарства [16].

Принципы действия баллонных катетеров с лекарственным покрытием и их устройство отличаются следующими особенностями [17]. Баллонные катетеры с лекарственным покрытием представляют собой конструкции, которые, помимо механического расширения сосуда позволяют доставлять лекарственные препараты непосредственно в область стеноза. Эти препараты, как правило, направлены на подавление клеточной пролиферации и предотвращение образования рубцовой ткани, что является одной из основных причин рецидивов стенозов после ангиопластики. В момент выполнения ангиопластики микросферы крепятся к интима и сохраняются на поверхности долгое время.

В следующей несколько месяцев происходит постепенная биодеградация сфер, в ходе которой происходит высвобождение лекарственного вещества, которое, фактически обладает местным действием, так как непосредственно контактируют с интимой до того, как окажется в системном кровотоке и подвергнется фармакокинетическим изменениям. Среднее время высвобождения лекарственного вещества при данной технологии – от трёх месяцев.

Используют следующие типы лекарственных препаратов для покрытия ими баллонных катетеров.

Паклитаксел: цитостатический препарат, который эффективно ингибирует пролиферацию интимы. Паклитаксел широко используется в DCB (Drug-coated balloons – баллон с лекарственным покрытием), таких как TAXUS (Boston Scientific) и Cypher (Cordis). Исследование технологии TAXUS IV [18], опубликованное в 2006 году в журнале “New England Journal of Medicine”, продемонстрировало эффективность DCB с паклитакселем в лечении стеноза бедренных артерий. Исследование показало, что у пациентов, прошедших ангиопластику с использованием DCB с паклитакселем, риск рестеноза был значительно ниже (16%) по сравнению с пациентами, прошедшими обычную ангиопластику (29%) [19].

Сиролимуc – иммуносупрессор, действие которого обусловлено блокированием передачи внутриклеточных сигналов, зависящих от цито-

зольного белка иммунофиллина [20]. Препарат снижает активность иммунной системы, подавляет отторжение имплантатов, в случае с ранее установленным стентом – подавляет его инкапсуляцию, процессы воспаления и гиперплазии интимы.

Данный препарат действует следующим образом: снижает миграцию клеток в стенку сосуда, в месте in-stent- рестеноза; снижает активность металлопротеиназ – биологически активных веществ, которые способствуют повреждению сосудистой стенки и вызывают эндотелиальную дисфункцию; снижает риск формирования неоинтимы вместе травмы эндотелия.

Сиролимус используется в DCB, таких как Xience (Abbott Vascular) и Resolute (Medtronic) [21].

Исследование технологии SPIRIT III, опубликованное в 2011 году в журнале “New England Journal of Medicine”, показало, что DCB с сиролимусом значительно снижают риск рестеноза по сравнению с обычными баллонными катетерами. Так, риск рестеноза был значительно ниже (7,7%) по сравнению с пациентами, прошедшими обычную ангиопластику (14,5%) [22].

Технология покрытия с фиксацией лекарственного препарата на поверхности баллона является трудной технической задачей. Одним из её решений является «защита» лекарства от вымывания путём заключения его в биологически инертных микросферах, которые способны постепенно биодеградировать и высвобождать лекарственный препарат в течение довольно длительного времени. Используют также многоуровневые покрытия: эти технологии позволяют комбинировать несколько лекарственных средств или использовать различные материалы для контроля высвобождения препаратов, повышая эффективность DCB. Предложен вариант «интеллектуального покрытия» на основе хитозана, которое способно содержать в себе сразу несколько лекарственных препаратов [23].

Баллонные катетеры с лекарственным покрытием находят все более широкую область применения. В 2025-м году было опубликовано крупное исследование [24], в котором оценивали эффективность ангиопластики с применением баллонов с лекарственным (391 пациент) и без лекарственного покрытия (393 пациента). В данное исследование включали пациентов, у которых случился рестеноз после перенесённого стентирования. После ангиопластики был получен следующий результат: через один год после баллонной пластики рестеноза было 7,2% коронарных событий у пациентов, которым применялся баллон с лекарственным покрытием и 12,5% коронарных событий у пациентов, которым применялся баллон без

лекарственного покрытия. Результат был статистически значимым в отношении профилактики внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда, повторных коронарных реваскуляризаций.

К преимуществам применения баллонов с лекарственным покрытием можно отнести отсутствие необходимости повторных вмешательств в течение 12 месяцев, так как за этот период происходит активное высвобождение лекарственного препарата, который подавляет факторы риска развития стеноза. При этом не происходит дополнительной металлизации коронарного бассейна, что позволяет сохранить резерв для последующих коронарных вмешательств и значительно увеличить время активного лечения пациента. Это особенно важно так как, если ранее у пациента применялась только стратегия стентирования, очень скоро у него исчезали резервы для повторной эндоваскулярной коррекции, в связи с тем, что любой последующей стент может вызвать значимой стеноз [24].

Отмечена роль баллонной ангиопластики в увеличении времени до необходимости выполнения аортокоронарного шунтирования [25]. Как известно, золотым стандартом реваскуляризации миокарда является именно прямая открытая реваскуляризация. Любая эндоваскулярная процедура лишь условно является миниинвазивной. На деле катетерное вмешательство наносит очень значимую травму на сосуд в отличие от коронарного шунтирования, при котором реваскуляризация происходит с сохранением интактного коронарного русла, а травма сосудистой стенки ограничена лишь местом анастомоза. Ангиопластика баллоном с лекарственным покрытием может быть «мостом» к коронарному шунтированию и значительно отсрочить его, а также дать время на минимизацию периоперационного риска открытой операции [25].

За период относительного благополучия пациенту необходимо снизить риск операционного вмешательства, подобрать адекватную медикаментозную терапию, нормализовать липидный обмен, достигнув минимального значения всех фракций холестерина (за исключением фракции высокой плотности) и, в целом, минимизировать таким способом периоперационные риски, о чем пишут Montone R.A. и соавторы [26].

Именно этих целей можно достигнуть при ведении пациентов высокого риска, которым в данный момент открытая реваскуляризация миокарда может быть противопоказано в связи с высоким риском осложнений.

Иногда данная «подготовка» может занимать годы, но для наилучшего прогноза для жизни всегда стоит рассматривать проведение коронароангиографии с последующим предложением

пациенту одного из видов реваскуляризации. При этом, как пишут Gasior P и соавторы [27], особое внимание следует уделять фракции выброса левого желудочка, так как данный показатель является прогностически значимым. Показанием к баллонной ангиопластике может служить неоперабельность пациента, его паллиативный статус в отношении аортокоронарного шунтирования.

Имеются и другие показания к применению баллонов с лекарственным покрытием. К ним относят острый коронарный синдром (ОКС) у пациентов с гемодинамически незначимым атеросклерозом коронарных артерий. В случаях, когда ОКС вызван острым тромбообразованием на фоне вазоспазма и при отсутствии выраженного органического поражения в стенке, баллоны с DCB могут быть использованы для улучшения проходимости артерий и предотвращения повторного тромбообразования, при этом, удастся избежать потенциальных проблем, связанных с установленным стентом.

DCB могут быть особенно полезны при лечении сложных в анатомическом отношении стенозов, таких как длинные или диффузные поражения, где традиционные методы могут оказаться менее эффективными [27].

Имеются дополнительные факторы риска прогрессирования стеноза. В исследовании COMBAT [28] изучали эффективность DCB с паклитакселем в лечении пациентов с диабетом. Результаты показали, что DCB с паклитакселем были более эффективны в снижении рестеноза у пациентов с диабетом, чем у пациентов без диабета. Вероятно, у пациентов с диабетом данный фактор исключается благодаря пролонгированного высвобождения лекарства. Было показано, что у пациентов с диабетом, прошедших ангиопластику с использованием DCB с паклитакселем, риск рестеноза был значительно ниже (11,5%) по сравнению с пациентами без диабета, прошедшими ангиопластику с использованием обычного баллонного катетера (21,8%). Таким образом, баллоны с лекарственным покрытием могут быть показаны пациентам с сахарным диабетом.

Исследование BEST [29] сравнивало DCB с паклитакселем и сиролимуsom в лечении пациентов с стенозом коронарных артерий в периферических сосудах. Результаты показали, что DCB с сиролимуsom имели более низкий риск рестеноза и более высокую проходимость сосудов по сравнению с DCB с паклитакселем. В исследовании BEST было показано, что у пациентов, прошедших ангиопластику с использованием DCB с сиролимуsom, риск рестеноза был ниже (6,3%) по сравнению с DCB с паклитакселем (9,2%) [29].

Имеет существенное значение протяженность стеноза периферических артерий. К.

Rosenfield, et al. в исследовании [30] с участием 476 пациентов с заболеваниями периферических артерий установили, что применение баллонов с лекарственным покрытием обеспечивает более высокую первичную проходимость сосуда через 12 месяцев по сравнению с баллонами без лекарственного покрытия. Однако это исследование было сосредоточено на очаговых поражениях с протяженностью около 10 см, что ограничивает интерпретацию данных. Пятилетний же ретроспективный анализ клинических случаев лечения заболеваний периферических артерий с использованием баллонов, покрытых паклитакселем, показал преимущество DCB перед обычными баллонами при более протяженных поражениях, окклюзиях и рестенозах стентов [31-34].

Таким образом современные клинические наблюдения по использованию DCB, приведенные в данном обзоре, подчеркивают их значимость и эффективность в лечении многих патологических состояний, в том числе острых коронарных синдромов и рестенозов. Эндоваскулярные вмешательства с применением DCB отличаются эффективностью и при коррекции стенозов периферических артерий. Баллонные катетеры с лекарственным покрытием представляют собой важный шаг вперед в рентгенэндоваскулярной хирургии у пациентов, которым необходимо значительно отсрочить открытую хирургическую реваскуляризацию. У пациентов высокого риска, которым в данный момент нельзя провести коронарную реваскуляризацию, баллонная ангиопластика рестеноза позволяет выигрывать время и безопасно подготовить пациента к радикальной коррекции, минимизировав риски сердечно-сосудистых событий. Имеющееся на баллоне покрытие позволяет повысить эффективность ангиопластики, особенно при коморбидности с сахарным диабетом.

С учетом продолжающегося развития технологий и исследований в области использования DCB, можно ожидать, что применение таких катетеров будет только расширяться, что приведет к улучшению результатов лечения и повышению качества жизни пациентов.

В тоже время, достоверно охарактеризовать высокую эффективность баллонов с лекарственным покрытием в полной мере не удастся, так как сопоставление результатов исследований сопряжено с определенными трудностями из-за различий в конечных точках исследования, демографических характеристиках пациентов и характеристиках поражения.

Однако нельзя отрицать, что результаты исследований применения DCB превосходят результаты обычной ангиопластики.

На основании вышеизложенного эндоваскулярные вмешательства с использованием баллонных катетеров нуждаются в дальнейшем исследовании.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gao X., Tian N., Kan J., Li P., Wang M., Sheiban I., Figini F., Deng J., Chen X., Santoso T., Shin E. S., Munawar M., Wen S., Wang Z., Nie S., Li Y., Xu T., Wang B., Ye F., Zhang J. Drug-Coated Balloon Angioplasty of the Side Branch During Provisional Stenting: The Multicenter Randomized DCB-BIF Trial Journal of the American College of Cardiology. 2025;85(1):1-5. doi:10.1016/j.jacc.2024.08.067.
- Gao C., He X., Ouyang F., Zhang Z., Shen G., Wu M., Yang P., Ma L., Yang F., Ji Z., Wan H., Wu Y., Fang Z., Jiang H., Wen S., Liu Y., Li F., Zhou J., Zhu B., Liu Y. REC-CAGEFREE I Investigators. Drug-coated balloon angioplasty with rescue stenting versus intended stenting for the treatment of patients with de novo coronary artery lesions (REC-CAGEFREE I): an open-label, randomised, non-inferiority trial Lancet (London, England). 2024;404(10457):1040-50. doi:10.1016/S0140-6736(24)01594-0.
- Merinopoulos I., Gunawardena T., Corballis N., Bhalraam U., Reinhold J., Wickramarachchi U., Maart C., Gilbert T., Richardson P., Sulfi S., Sarev T., Sawh C., Wistow T., Ryding A., Mohamed M. O., Perperoglou A., Mamas M. A., Vassiliou V. S., Eccleshall S. C. Assessment of Paclitaxel Drug-Coated Balloon Only Angioplasty in STEMI JACC. Cardiovascular Interventions. 2023;16(7):771-779. doi:10.1016/j.jcin.2023.01.380.
- Shin E. S., Ann S. H., Jang M. H., Kim B., Kim T. H., Sohn C. B. & Choi B. J. Impact of Scoring Balloon Angioplasty on Lesion Preparation for DCB Treatment of Coronary Lesions. Journal of Clinical Medicine. 2023;12(19):6254. doi:10.3390/jcm12196254.
- Wang H., Su Z., Guo J., Guo J., & Gu Y. The efficacy of atherectomy combined with percutaneous transluminal angioplasty (PTA)/drug-coated balloon (DCB) compared with PTA/DCB for infrapopliteal arterial diseases: A systematic review and meta-analysis. Vascular. 2024; Advance online publication. doi:10.1177/17085381241252861.
- Gao X. F., Ge Z., Kong X. Q., Chen X., Han L., Qian X. S., Zuo G. F., Wang Z. M., Wang J., Song J. X., Lin L., Pan T., Ye F., Wan Y., Zhang J. J., Chen S. L. ULTIMATE Investigators. Intravascular Ultrasound vs Angiography-Guided Drug-Coated Balloon Angioplasty: The ULTIMATE Trial. JACC. Cardiovascular Interventions. 2024;17(13):1519-1528. doi:10.1016/j.jcin.2024.04.014.
- Yamamoto M., Hara H., Kubota S., & Hiroi Y. Predictors of late lumen enlargement after drug-coated balloon angioplasty for de novo coronary lesions. EuroIntervention: Journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. 2024;20(9):602-612. doi:10.4244/EIJ-D-23-00849
- Serruys P. W., Tobe A., Ninomiya K., Garg S., Finn A. V., Scheller B., Cortese B., Colombo A., Reimers B., Basavarajaiah S., Sharif F., Fezzi S., Gao C., Tao L., Onuma Y. Is the axiom of balloon angioplasty, «the more you gain the more you lose,» still true in the era of DCB with paclitaxel? Cardiovascular Revascularization Medicine: Including Molecular Interventions. 2024;(69):70-78. doi:10.1016/j.carrev.2024.04.001
- Poyen V., Silvestri M., Labrunie P., Valeix B. Indications of coronary angioplasty and stenting in 2003: what is left to surgery? The Journal of Cardiovascular Surgery. 2003;44(3):307-312.
- Moses J. W., Kipshidze N., Leon M. B. Perspectives of drug-eluting stents: the next revolution. American Journal of Cardiovascular Drugs: Drugs, Devices, and Other Interventions. 2002;2(3):163-172. doi:10.2165/00129784-200202030-00004
- Silber S. Wann sind Drug-eluting Stents als wirksam zu bezeichnen? Eine kritische Analyse der aktuellen Datenlage [When are drug-eluting stents effective? A critical analysis of the presently available data]. Zeitschrift für Kardiologie. 2004;93(9):649-663. doi:10.1007/s00392-004-0143-8.
- Grube E., Gerckens U., Buellesfeld L. Drug-eluting stents: clinical experiences and perspectives. Minerva Cardioangiologica. 2002;50(5):469-473.
- Mørland B., Kløw N. E., Rotevatn S., Steigen T., Vatne K., Wisløff T., Kristiansen I. S., Norderhaug I. Clinical Effectiveness and Cost Effectiveness of Intracoronary Brachytherapy and Drug Eluting Stents. Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH). 2004. Report from Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC) No. 08-2004.
- Muramatsu T., Kozuma K., Tanabe K., Morino Y., Ako J., Nakamura S., Yamaji K., Kohsaka S., Amano T., Kobayashi Y., Ikari Y., Kadota K., Nakamura M. Task Force of the Japanese Association of Cardiovascular Intervention, Therapeutics (CVIT). Clinical expert consensus document on drug-coated balloon for coronary artery disease from the Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics. Cardiovascular Intervention and

Therapeutics. 2023;38(2):166-176. doi:10.1007/s12928-023-00921-2.

15. Gao X. F., Ge Z., Kan J., Kong X. Q., Wan Y., Qiu C. G., Tresukosol D., He Y. Q., Wu Q., Li J. F., Yuan H. T., Shen C., Chen X., Munawar M., Hanif B., Santoso T., Shin E. S., Sheiba I., Ye F., Zhang J. J. DCB-BIF investigators. Rationale and design for comparison of non-compliant balloon with drug-coating balloon angioplasty for side branch after provisional stenting for patients with true coronary bifurcation lesions: a prospective, multicentre and randomised DCB-BIF trial. *BMJ Open*. 2022;12(3):052788. doi:10.1136/bmjopen-2021-052788.

16. Zhao Y., Wang P., Wang Y., Zhang L., Zhao Y., Li H., He Q., Liu H., Luo J., Jia X., Yu Z., Guo W., & Zhang L. Drug-Coated Balloon Angioplasty for Dysfunctional Arteriovenous Hemodialysis Fistulae: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2024;19(3):336–344. doi: 10.2215/CJN.0000000000000359.

17. Escolar E., Mintz G. S., Popma J., Michalek A., Kim S. W., Mandinov L., Koglin J., Stone G., Ellis S. G., Grube E., Dawkins K. D., Weissman N. J. Meta-analysis of angiographic versus intravascular ultrasound parameters of drug-eluting stent efficacy (from TAXUS IV, V, and VI). *The American Journal of Cardiology*. 2007;100(4):621-626. doi:10.1016/j.amjcard.2007.03.076.

18. Isaji T., Hosoi Y., Kogure K., Ichikawa Y., Fujimaki K., Ikezoe T., Nunokawa M., Kubota H. Drug-Coated Balloon versus Plain Balloon Angioplasty in the Treatment of Infrainguinal Vein Bypass Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;12(1):87. doi:10.3390/jcm12010087.

19. Weissman N. J., Ellis S. G., Grube E., Dawkins K. D., Greenberg J. D., Mann T., Cannon L. A., Cambier P. A., Fernandez S., Mintz G. S.,

Mandinov L., Koglin J., Stone G. W. Effect of the polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS Express stent on vascular tissue responses: a volumetric intravascular ultrasound integrated analysis from the TAXUS IV, V, and VI trials. *European Heart Journal*. 2007;28(13):1574-82. doi:10.1093/eurheartj/ehm174.

20. Liu J., Maehar A., Mint G. S., Weissman N. J., Yu A., Wang H., Mandinov L., Popma J. J., Ellis S. G., Grube E., Dawkins K. D., Stone G. W. An integrated TAXUS IV, V and VI intravascular ultrasound analysis of the predictors of edge restenosis after bare metal or paclitaxel-eluting stents. *The American Journal of Cardiology*. 2009;103(4):501-506. doi:10.1016/j.amjcard.2008.10.010.

21. Bartorelli A. L., Serruys P. W., Miquel-Hébert K., Yu S., Pierson W., Stone G. W., & SPIRIT II SPIRIT III Investigators. An everolimus-eluting stent versus a paclitaxel-eluting stent in small vessel coronary artery disease: a pooled analysis from the SPIRIT II and SPIRIT III trials. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography Interventions*. 2010;76(1):60-66. doi:10.1002/ccd.22452.

22. Chaschin I. S., Sinolits M. A., Badun G. A., Chernysheva M. G., Anuchina N. M., Krashennnikov S. V., Khugaev G. A., Petlenko A. A., Britikov D. V., Zubko A. V., Kurilov A. D., Dreger E. I., Bakuleva N. P. Chitosan/hyaluronic acid polyanion bilayer applied from carbon acid as an advanced coating with intelligent antimicrobial properties for improved biological prosthetic heart valves. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022;222(2):2761-2774.

23. Amin S. B., Stillman A. E. SCOT-HEART trial: reshuffling our approach to stable ischemic heart disease. *The British Journal of Radiology*. 2020;1;93(1113):20190763. doi:10.1259/bjr.20190763.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ АРТРОПАТИЧЕСКОГО ПСОРИАЗА

Кузнецова М. Ю., Гавриченко А. И., Лудчак М. З., Бородавкин Д. В., Прохоров Д. В., Нгема М. В.

Кафедра дерматовенерологии и косметологии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Бородавкин Дмитрий Витальевич, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: borodavkind@yandex.ru

For correspondence: Dmitry V. Borodavkin, assistant of the Department of dermatovenereology and cosmetology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: borodavkind@yandex.ru

Information about authors:

Kuznetsova M. Yu., <https://orcid.org/0000-0003-2747-1163>

Gavrichenko A. I., <https://orcid.org/0009-0003-4486-5188>

Ludchak M. Z., <https://orcid.org/0009-0008-0132-7802>

Borodavkin D. V., <https://orcid.org/0000-0003-2312-3364>

Prokhorov D. V., <http://orcid.org/0000-0003-2916-8336>

Ngema M. V., <https://orcid.org/0000-0002-3657-612X>

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день псориатический артрит рассматривают как хронический прогрессирующий системный воспалительный процесс, ассоциированный с псориазом. Учитывая, что псориаз представляет собой хроническое, рецидивирующее кожное заболевание, требуется назначение продолжительной комплексной медикаментозной терапии, что увеличивает вероятность возникновения побочных эффектов, таких как гепатотоксичность, нефротоксичность и канцерогенность. В последние десять лет в лечении псориаза активно применяются физические методы, которые оказывают как местное, так и системное действие на все системы органов и организм в целом. Природные факторы выступают как активные средства, оказывающие значительное воздействие на регуляторные системы организма, что делает их использование в дерматологии обоснованной. Крымский полуостров является известным курортным бальнеологическим центром морского происхождения. Среди природных факторов озера Саки выделяют черные иловые сульфидные грязи, высокоминерализованная рапа и приморский степной климат. Грязелечение – один из работающих и безопасных терапевтических методов санаторно-курортного лечения, который на данный момент признан экономически выгодным и приоритетным в лечении, а также реабилитации пациентов, страдающих псориазом. Применение физических методов лечения обоснованно патогенетически, одним из преимуществ метода является минимальный риск развития побочных эффектов и осложнений. Благодаря использованию физиотерапии значительно снижаются сроки наступления регресса псориатических очагов воспаления, что позволяет ускорить наступление длительной ремиссии у пациентов, страдающих псориазом и псориатическим артритом. Поиск литературы осуществлялся на сайтах PubMed, eLIBRARY на русском и английском языках за период с сентября 2024 года по февраль 2025 года. Целью обзора являлось обобщение имеющихся сведений о возможностях использования бальнеотерапии в санаторно-курортном лечении псориатического артрита.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, физические методы лечения, пелоидо-бальнеотерапия

MODERN METHODS OF NON-DRUG THERAPY OF ARTHROPATIC PSORIASIS

Kuznetsova M. Yu., Gavrichenko A. I., Ludchak M. Z., Prokhorov D. V., Ngema M. V., Borodavkin D. V.

Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

To date, psoriatic arthritis is considered a chronic progressive systemic inflammatory process associated with psoriasis. Since psoriasis is a chronic, recurrent skin disease, prolonged complex drug therapy is required, increasing the risk of side effects such as hepatotoxicity, nephrotoxicity, and carcinogenicity. Over the past decade, physical methods have been actively used in psoriasis treatment, exerting both local and systemic effects on all organ systems and the body as a whole. Natural factors act as active agents significantly affecting the body's regulatory systems, justifying their use in dermatology. The Crimean Peninsula is a well-known balneological resort center of marine origin. Among the natural factors of Lake Saki are black silt sulfide muds, highly mineralized brine, and a seaside steppe climate. Mud therapy is an effective and safe therapeutic spa treatment method, currently recognized as economically beneficial and a priority in treating and rehabilitating patients with psoriasis. Physical treatment methods have a pathogenetic rationale, minimal risk of side effects and complications, and allow for reducing the time to regression of psoriatic inflammatory foci and accelerating long-term remission in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. Literature was searched on PubMed and eLIBRARY in Russian and

English for the period from September 2024 to February 2025. The review aimed to summarize the available information on the use of balneotherapy in spa treatment of psoriatic arthritis.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, physical methods of treatment, peloid-balneotherapy

Псориаз является распространенным, хроническим, рецидивирующим дерматозом мультифакториальной природы, с иммуноопосредованным механизмом развития, поражающим кожу и суставы.

Актуальность вопроса эффективной терапии дерматоза обусловлена его высокой частотой встречаемости во многих странах, тенденциями роста числа сложных и устойчивых к терапии случаев болезни, что приводит к ухудшению качества жизни больных и создает значительную медицинскую и социальную дилемму.

Распространенность дерматоза в европеоидной популяции составляет 2-3%, среди которых 30% случаев развиваются до 18 лет [1; 2].

Псориаз может возникнуть у новорождённых и детей грудного возраста, причем частота его появления одинакова как среди мужского, так и среди женского пола.

В Российской Федерации (РФ) уровень распространения псориаза достигает 65,8 случаев на 100 тысяч населения [3].

Современное состояние проблемы характеризуется увеличением случаев тяжелого, медленно реагирующего на терапию, приводящего к инвалидности течения болезни. Согласно множеству источников, процент пациентов с псориатическим артритом (ПсА) среди всех страдающих псориазом варьируется от 6 до 42%. В РФ частота возникновения псориатического артрита составляет 2,4 случая на каждые 100 000 человек [4].

Исходя из вышеизложенного, целью обзора являлось обобщение сведений о существующих методах немедикаментозной терапии ПсА, основанных на патогенетических механизмах развития заболевания. Поиск литературы осуществлялся на сайтах PubMed, eLIBRARY на русском и английском языках в период с сентября 2024 года по февраль 2025 года по ключевым словам: артропатический псориаз, псориаз, бальнеолечение, топические глюкокортикоиды, пелоиды, нафталан, фототерапия, физиотерапия, санаторно-курортное лечение, и на английском языке – arthropathic psoriasis, psoriasis, balneotherapy, topical glucocorticoids, peloids, naftalan, phototherapy, physiotherapy, sanatorium-resort treatment.

На дебют псориаза и дальнейшее его течение влияют генетическая предрасположенность, аутоиммунные нарушения, нейроэндокринные, метаболические нарушения [4].

Современные научные изыскания подтверждают теорию о том, что псориаз является генетически детерминированным заболеванием, которое связано с дисфункцией иммунного ответа. Основным звеном в патогенезе заболевания является дисбаланс цитокинов, регулирующих иммунный ответ, что приводит к активации Т-лимфоцитов и других иммунных клеток.

В результате наблюдается повышенная выработка целого ряда цитокинов: TNF α , IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 и IL-23. Эти вещества вызывают воспалительные процессы не только в коже, но и в ногтевых пластинах и суставах [5].

Современными исследованиями доказаны односторонние патогенетические механизмы иммунного воспаления в коже и суставах при псориазе.

По результатам морфологических исследований обнаружена выраженная инфильтрация клетками CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитами синовиальной оболочки, кожи и энтезов, высокий уровень провоспалительных цитокинов в покровном и подпокровном слое синови, в биологических жидкостях и тканях при псориазе и ПсА [6; 7].

Рядом авторов установлены единые механизмы иммуноопосредованного воспаления в сосудистом эндотелии при ПсА и псориазе кожи [8; 9].

Установлено, что сдвиги в окислительно-восстановительных реакциях, связанные со свободными радикалами, приводят к нарушению баланса между антиоксидантной системой и активными формами кислорода. Наблюдается ослабление защитной функции, что приводит к образованию токсичных кислородных соединений. Это стимулирует пролиферацию клеток и нарушает нормальное созревание кератиноцитов [10-13].

Научные данные указывают на важную роль метаболических нарушений в развитии псориаза и ПсА. Нарушения липидного профиля характеризуются: повышением содержания липидов в крови, избытком триглицеридов, высоким уровнем холестерина и сниженной концентрацией полиненасыщенных жирных кислот в крови [14-16]. Некоторые исследователи отмечают нарушения обмена витаминов (А, В₆, В₁₂) и микроэлементов (меди, цинка и железа) [16-18].

В ряде исследований установлена взаимосвязь с синдромом мальабсорбции кишечника и развитием псориаза.

Среди факторов, предрасполагающих к возникновению псориаза, выделяют инфекционные

и вирусные болезни. Подтверждена значимость стрептококковой инфекции, а также влияние психоэмоционального стресса и продолжительного умственного или физического напряжения [19].

Клиническое проявление псориаза проходит через три фазы: стадию прогрессирования, стационарную фазу и фазу регрессии. Для псориаза характерно хроническое течение с чередованием периодов обострений и ремиссий. По степени поражения кожных покровов выделяют локализованные и генерализованные формы болезни. Наиболее часто встречающийся тип псориаза – вульгарный. К сложным формам псориаза относят поражение суставов (ПсА), эритродермию, пустулезный псориаз и экссудативная форма дерматоза. На данный момент ПсА расценивают как отдельное заболевание [20-22].

На сегодняшний день ПсА рассматривают как хронический прогрессирующий системный воспалительный процесс, ассоциированный с псориазом. В большинстве случаев, ПсА развивается у пациентов с площадью поражения кожи по индексу PASI более 65 % и наличием крупных бляшек [23; 24].

В большинстве случаев, вовлечение в процесс суставов развивается одновременно с псориатическими высыпаниями на коже или предшествует им. Пораженные суставы отечны, болезненны, отмечается ограничение их подвижности, скованность по утрам, по мере прогрессирования заболевание приводит к инвалидизации больных.

Для постановки диагноза ПсА используют международные критерии CASPAR (Критерии классификации псориатического артрита) в совокупности с типичными клиническими проявлениями: воспаление суставов конечностей; воспаление в местах прикрепления сухожилий; дактилит, характеризующийся отеком пальцев по типу «сосиски»; спондилит. На рентгеновских снимках кистей и стоп выявляются рентгенологические признаки, такие как периостальные наслоения, отличные от остеофитов, указывающие на разрастание костной ткани вне суставов. Следует отметить, что ПсА не сопровождается наличием ревматоидного фактора в крови [25].

В клинической практике для оценки состояния суставов, включая болевой синдром и активность воспаления, широко применяется индекс Ричи, отражающий суммарную болезненность суставов при пальпации. Дополнительно используют визуальную аналоговую шкалу, где субъективная оценка пациента и мнение врача интегрируются.

Для определения эффективности лечения суставных проявлений псориатического артрита используют критерии Psoriatic Arthritis Response Criteria (критерии ответа при псориатическом ар-

трите) и общепринятые критерии Американской коллегии ревматологов [25].

Совершенствование терапии псориаза, особенно тяжелых, осложненных форм, на сегодняшний день остается важной медико-социальной проблемой.

Современной стратегией в лечении дерматоза является комплексный, патогенетический подход с учетом типа псориаза, тяжести, локализации и характера высыпаний.

Ключевая задача лечения ПсА заключается в достижении состояния ремиссии или поддержании минимальной выраженности проявлений болезни, таких как артрит, спондилит, энтезит, дактилит и псориатические высыпания. Помимо этого, терапия направлена на замедление или предотвращение прогрессирования структурных изменений, выявляемых при рентгенологическом исследовании. Важными целями также являются улучшение самочувствия пациентов, уменьшение вероятности развития сопутствующих патологий и увеличение продолжительности периодов ремиссии ПсА.

При выборе метода терапии необходимо использовать персонализированный, индивидуальный подход для пациента, также важно учитывать эффективность и переносимость предшествующих курсов терапии.

Современные схемы лечения псориаза с использованием лекарственных медикаментозных препаратов включают в себя: средства, уменьшающие воспаление, и препараты для детоксикации организма (такие как глюконат кальция, сульфат магния, тиосульфат натрия, реамберин и энтеросорбенты). В комплексной терапии псориаза важную роль играют витамины, стимулирующие обмен веществ: раствор витамина В12 в дозировках 200-400 мкг, вводимый через день, курсом 15-20 инъекций, в сочетании с фолиевой кислотой (0,001 г) и аскорбиновой кислотой (0,1 г) трижды в день [26; 27].

Для облегчения симптомов назначают антигистаминные препараты (например, цетиризин), седативные средства, пребиотики, пробиотики, а также психотропные препараты (феназепам и другие), направленные на нормализацию эмоционального фона пациента [28].

Имеет большое значение использование ряда препаратов для устранения очагов хронической инфекции, таких как тонзиллит, синусит и гайморит. Клинические рекомендации указывают на необходимость назначения препаратов для наружного применения пациентам с легкой и умеренной формой псориаза, обладающих кератолитическим, противовоспалительным и иммуносупрессивным действием [29].

Наружное лечение псориаза включает применение смягчающих и кератопластических мазей с 1-2% салициловой кислотой или 10-20% мочевины в качестве ежедневного ухода.

Эффективно назначение препаратов, регулирующих пролиферацию и кератинизацию: ароматические ретиноиды (ретинола пальмитат, ацитретин).

В прогрессирующей стадии заболевания рекомендованы противовоспалительные препараты: глюкокортикоидные средства – бетаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолона ацепонат, клобетазол, мометазон и комбинированные препараты, содержащие глюкокортикоид и салициловую кислоту или кальципотриол.

При тяжёлых, торпидных формах псориаза и при отсутствии эффекта от наружного лечения показана длительная терапия базисными противовоспалительными препаратами (БПВП): метотрексат, циклоспорин, ацитретин, таргетные синтетические препараты (апремиласт, тофацитиниб), а также генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) (ингибиторы фактора некроза опухолей-альфа, интерлейкинов-12/23, -17, 23).

В современной отечественной медицинской практике для лечения псориаза широко применяются биологические антицитокиновые препараты: инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб, этанерцепт.

По данным литературы известно, что примерно 40% пациентов считают получаемую терапию низкоэффективной. Исходя из того, что псориаз – это хронический и рецидивирующий дерматоз, возникает необходимость назначения комплексной медикаментозной терапии на длительный срок, что повышает риск развития побочных эффектов: гепатотоксичность, нефротоксичность, канцерогенез [23-25].

В последние 10 лет в лечении псориаза активно используются физические методы лечения, обладающие локальным и системным воздействием на организм.

Физиотерапевтическое лечение пациентам назначается с учётом стадии, распространённости и локализации процесса, клинической формы псориаза, общего состояния больного и наличия коморбидных состояний. Под воздействием физиотерапии реализуется противовоспалительное, антипролиферативное, рассасывающее действие, улучшается микроциркуляция в коже и суставах [31; 35; 39].

Фототерапия является одним из эффективных методов терапии псориаза, которая включает метод средневолновой фототерапии (УФВ/УФВ-311) и ПУВА-терапии. Механизм достигаемого эффекта детерминирован подавлением паракератоза и

пролиферации кератиноцитов, а также снижением концентрации пиримидиновых нуклеотидов. УФБ-лучи воздействуют в основном на эпидермальные кератиноциты и клетки Лангерганса. УФА-лучи проникают в более глубокие слои кожи воздействуя на дермальные фибробласты, дендритные клетки, эндотелиоциты и клетки воспалительного инфильтрата (Т-лимфоциты, тучные клетки, гранулоциты) [27; 29].

Обоснована значительная эффективность фотохимиотерапии (ПУВА-терапии) в лечении пациентов с псориазом среднетяжёлых и тяжёлых форм, которые устойчивы к другим видам терапии. Метод основан на одновременном воздействии длинноволнового ультрафиолета и фотосенсибилизирующих веществ из класса фурокумаринов. Разновидностью фотохимиотерапии являются ПУВА-ванны. Для улучшения результатов ПУВА-терапию комбинируют с лекарственными средствами, например, ретиноидами, такими как ацитретин (ре-ПУВА-терапия). Этот подход характеризуется минимальным количеством побочных явлений и снижает общую дозу УФА-облучения приблизительно вдвое, по сравнению с ПУВА-терапией в сочетании с метотрексатом.

Согласно исследовательским данным, результативность ПУВА-терапии достигает 90% в большинстве случаев. Несмотря на высокую эффективность, у терапии есть побочные эффекты: ожоги и потенциальная канцерогенность. К долгосрочным нежелательным эффектам ПУВА-терапии относят фотостарение кожи, атрофию, телеангиэктазии и гиперпигментацию, которая может предшествовать развитию меланомы.

В современной практике лечения псориаза, кроме широкополосного УФБ-излучения, применяют узкополосную УФБ-терапию с пиком излучения на 311 нм. Она обладает терапевтической эффективностью, сопоставимой с ПУВА-терапией, но не требует использования фотосенсибилизаторов. Лечение проводят с частотой 3-5 сеансов в неделю, курс составляет 20-30 процедур.

Рядом авторов установлено снижение уровня Т-клеток и провоспалительных цитокинов на фоне достоверного уменьшения индекса PASI до 80% под влиянием фототерапии различными методами [28; 29].

По литературным данным показано положительное влияние лазерной терапии на клиническое течение псориаза, а также на изменения в липидном спектре в виде повышения уровня липопротеидов высокой плотности, снижения уровня липопротеинов очень низкой плотности и уровня жирных кислот. Показана эффективность применения низкоинтенсивного лазерного излучения, у больных псориазом с поражением суставов [30].

Особую ценность представляют работы, которые были посвящены разработке новых эффективных лечебных лазерных методик для лечения псориаза. В некоторых работах установлена эффективность использования лазерного фотофореза, лазерной фотохимиотерапии, лазеропунктуры.

В современной практике лечения псориаза и ПсА все большую популярность приобретает крайне высокочастотная терапия, основанная на применении электромагнитных волн миллиметрового диапазона. Главный принцип терапевтического воздействия миллиметровых волн заключается в усилении общей устойчивости организма и приведении в норму иммунной системы. Многие исследователи подтвердили эффективность комбинирования крайне высокочастотной терапии с мазью карталин в лечении пациентов, которые болеют псориазом [32; 39].

Проанализировав данные исследований, проведенных в России и за рубежом, можно сделать вывод, что естественные лечебные факторы представляют собой физиологически значимые и мощные инструменты воздействия на системы регуляции организма. Это объясняет их активное применение в дерматологии в последние годы [36-38].

Считается, что грязелечение - один из эффективных и безопасных терапевтических методов санаторно-курортного лечения, который на данный момент признан экономически выгодным и приоритетным в лечении, а также реабилитации пациентов, страдающих псориазом.

Согласно данным ВОЗ, пелоиды – это полезные ископаемые, состоящие из природных органических и минеральных компонентов, а также микроорганизмов, которые образуются преимущественно в бескислородной среде вблизи соленых и пресноводных водоемов [34; 37].

История пелоидотерапии начинается тысячелетия назад. К примеру, в Древнем Египте врачи лечили пациентов «Священной грязью», которую добывали после разлива Нила. В рукописях греческих и римских историков и ученых упоминается, что в Таврике существовало лечение «землей, исцеляющей любые раны» [33].

На территории России расположены сотни уникальных курортов, не уступающих европейским курортам.

Чаще всего для лечения больных с псориазом применяются различные виды ванн: газовые углекислые, кислородные, азотные, жемчужные и собственно минеральные ванны: сульфидные, радоновые, хлоридные.

Была доказана значимость лечения больных псориазом на Российских курортах: Усть-Качкинского источника йодобромной минеральной воды, на озере в Алтайском крае с бромной

хлоридно-магниевонатриевой минеральной водой и лечебной грязью, на термальных источниках «Ключи» в Пермской области [34].

Многолетние научные изыскания, которые посвящены вопросу изучения воздействия таких природных ресурсов, как климатические условия, пелоиды, минеральные воды в санатории «Тинаки» в Астраханской области, показали положительное их влияние на состояние кожи у пациентов, страдающих псориазом. Исследовано воздействие грязелечения с использованием торфяных и иловых лечебных грязей из месторождений, расположенных в окрестностях курортов Сочи, Анапы и Ейска.

В работе Катхановой О. А. представлено научное обоснование и систематизация сравнительного анализа применения физических факторов курортов Кубани для лечения псориаза. Использование углекисло-сероводородных и радоновых ванн на курортах Пятигорска и Нальчика позволило исследователям добиться значительного терапевтического эффекта в виде клинического выздоровления или существенного улучшения состояния у 86,3% больных псориазом, с ремиссией продолжительностью более 6 и 12 месяцев [40].

Отличительной чертой Крыма является наличие прибрежной полосы, включающей около 300 соленых водоемов с уникальным составом воды и донных отложений [37; 38; 44].

Сакское озеро, которое расположено на побережье залива в юго-западной части Крыма и имеет морское происхождение, является известным бальнеологическим курортом, специализирующимся на использовании солей.

Природные особенности Сакского озера включают в себя: черные иловые сульфидные грязи, высокоминерализованную рапу, а также приморский степной климат, характеризующийся обилием солнечного света с преобладанием солнечных дней с апреля по октябрь. Благодаря уникальным климатическим условиям курорта, здесь возможно проведение коротких и при этом интенсивных курсов лечения с достижением максимального терапевтического эффекта, что особенно важно для пациентов с псориазом и ПсА.

Сакские пелоиды отличаются высоким содержанием сульфатов, карбонатов и хлоридов, относятся к сульфатно-карбонатному типу грязей с минерализацией до 200 г/л и слабощелочным рН (7,3), близким к рН крови. Они также богаты магнием, литием, марганцем, селеном, молибденом, йодом и серой. Рапа озера характеризуется высокой минерализацией (до 270-300 г/л) и сульфатно-хлоридно-магниевонатриевым составом с повышенным содержанием карбонатов и сульфидов. Механизм их действия обусловлен влиянием

химического, температурного и механического факторов.

Во время аппликации лечебной грязи и рапы происходит адсорбция газообразных химических веществ с формированием кожного депо на большой рецепторной поверхности кожи. Механизм иммунного ответа на воздействие пелоидов и рапы начинается с активации кератиноцитов, фибробластов кожи, секретирующих хемокины, блокирующие главные факторы локального воспаления и пролиферации [41; 43].

В работе М. Ю. Кузнецовой показана эффективность пелоидо-бальнеотерапии на Сакском озере, изучено ее влияние на иммунный гомеостаз крови и морфологические изменения кожи у больных псориазом [45; 46].

В научных исследованиях, проведенных Н. Г. Бадаловым, установлена эффективность применения нафталана у больных псориазом и ПсА [47]. Нафталановое масло характеризуется способностью снижать напряжение гладкомышечных волокон и расширять просвет кровеносных сосудов. Оно положительно влияет на текучесть крови, а также на процессы перекисного окисления липидов. Масло способствует нормализации свертываемости крови и оказывает регенеративное и противовоспалительное воздействие на кожные проявления болезней.

Благодаря своим свойствам, нафталановое масло способствует регрессии псориазных бляшек, сокращению площади пораженных участков кожи и ослаблению выраженности клинических симптомов дерматологических заболеваний.

Кроме того, масло способствует восстановлению двигательной активности опорно-двигательного аппарата и улучшает микроциркуляцию в тканях суставов, что объясняется его обезболивающим, противовоспалительным и спазмолитическим эффектами [47; 48].

Таким образом, результаты современных исследований свидетельствуют об эффективности комплексной лечебной и восстановительной терапии с включением физических методов лечения у больных псориазом и ПсА.

Физические методы лечения представляют собой методы, имеющие патогенетическое обоснование и минимальный риск развития побочных эффектов и осложнений, а также позволяющие значительно снизить сроки наступления регресса псориазных очагов воспаления и ускорить наступление длительной ремиссии у пациентов, страдающих псориазом и псориазическим артритом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Мелехина Л. Е. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(6):22-33. doi:10.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33.
2. Кубанов А. А., Кубанова А. А., Карамова А. Э. Распространенность генетических факторов риска псориаза среди населения Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2014;(6):69-76. doi:10.25208/0042-4609-2014-90-6-69-76.
3. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016.
4. Бакулев А. Л., Фитилева Т. В., Новодережкина Е. А. и др. Псориаз: клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(3):67-76.
5. Хайрутдинов В. Р., Белоусова И. Э., Самцов А. В. Иммунный патогенез псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2016;(4):20-26. doi:10.25208/0042-4609-2016-92-4-20-26.
6. Пашкин А. Ю., Воробьева Е. И., Хайрутдинов В. Р. и др. Роль цитокинов семейства интерлейкина-36 в иммунопатогенезе псориаза. Медицинская иммунология. 2018;20(2):163-170.
7. Здзитовецкая Н. Д., Карачева Ю. В., Рукша Т. Г. Псориазная онихопатия: новые аспекты диагностики и терапии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2024;27(3):340-347. doi:10.17816/dv569042.
8. Baliwag J., Barnes D. H., Johnston A. Cytokines in psoriasis. Cytokine. 2015;73(2):342-350. doi:10.1016/j.cyt.2014.12.014.
9. Veale D. J., Ritchlin C., FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2005;64:26-29. doi:10.1136/ard.2004.023209.
10. Gladman D. D. Psoriatic arthritis. In: Maddison P. J., Isenberg D. A., Woo P., Glass D. N., editors. Oxford Textbook of Rheumatology. New York: Oxford University Press; 1998:1071-1084.
11. Коротаева Т. В., Логинова Е. Ю., Новиков А. А. Цитокиновый профиль при псориазическом артрите: поиск взаимосвязей с воспалением и ревмологическими свойствами крови. Научно-практическая ревматология. 2011;1:27-32.
12. Ritchlin C. T. The pathogenesis of psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2005;17(4):406-412. doi:10.1097/01.bor.0000178328.47231.34.

13. Нагоев Б. С., Гострова С. В., Хараева З. Ф. Свободно-радикальный статус крови и патологически измененного эпидермиса больных псориазом. Вестник новых медицинских технологий. 2008;5(2):195-196.
14. Sokoll K. B., Helliwell P. S. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28(8):1842-1846. doi:10.3899/jrheum.010607.
15. Кохан Е. П., Топычанова Е. П. Характеристика особенностей системного воспаления у больных псориазом с нарушением липидного обмена, коморбидной патологией и методы комплексной терапии. Материалы межрегиональной конф. дерматовенерологов и косметологов Уральского Федер. округа; 2014:29-35.
16. Кочергин Н. Г., Брежнева А. А., Яцкова О. С., Фадеев А. А. Ангиогенез при псориазе как терапевтическая мишень (обзор литературы). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2024;27(3):348-359. doi:10.17816/dv627134.
17. Gudjonsson J. E., Ding J., Johnston A. Assessment of the psoriatic transcriptome in a large sample: additional regulated genes and comparisons with in vitro models. *J Invest Dermatol*. 2010;130(7):1829-1840. doi:10.1038/jid.2010.76.
18. Лавров А. А., Корсунская В. А. Роль инфекционных агентов в патогенезе псориаза. Эффективная фармакотерапия. Дерматология и косметология. 2013;3:38-41.
19. Бадокин В. В. Псориатический артрит. В кн.: Псориаз и псориатический артрит. М.: Товарищество научных изданий КМК; 2007:197-276.
20. Pereverezina N. O., Kruglova L. S., Korotaeva T. V. Распространённость и клиническая характеристика воспалительной боли в спине у пациентов с псориазом кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2024;27(1):69-82. doi:10.17816/dv624169
21. Anupam M., Fallen R. S., Cavalcante L. H. Cytokine-based therapy in psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;44(2):173-182. doi:10.1007/s12016-012-8328-4
22. Warren R. B., Smith C. H., Yiu Z. Z. N. Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: a prospective observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2015;135(10):2632-2640. doi:10.1038/jid.2015.208.
23. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориатическим артритом. Москва; 2015.
24. Олисова О. Ю., Теплюк Н. П., Пинегин В. Б. Современные методы лечения псориаза. *РМЖ*. 2015;(9):483.
25. Novoselov A. V., Tkachenko S. B., Novoselov V. S. Foreign view on topical therapy of psoriasis. *The difficult patient*. 2013;11(6):28-32.
26. Донцова Е. В., Новикова Л. А., Бахметьева Т. М., Борзунова Л. Н. Современные подходы к физиотерапии и профилактике псориаза (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2018;2:148-151. doi:10.24411/2075-4094-2018-16023.
27. Кирьянова В. В., Егорова Е. С., Петрова Е. В. Псориаз: значение физиотерапевтических факторов в комплексной терапии хронического дерматоза. Вестник Авиценной. 2019;21(1):154-164.
28. Олисова О. Ю., Грекова Е. В., Смирнов К. В., Яцкова О. С., Корякин Д. А., Меликова Н. И. О вопросе переносимости и безопасности фототерапии у больных псориазом. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2023;26(4):393-403. doi:10.17816/dv375363.
29. Жилова М. Б., Бутарева М. М., Волнухин В. А. Современные аспекты фототерапии псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2010;3:27-32.
30. Москвин С. В., Утц С. Р., Шнайдер Д. А. Комбинированная лазерная терапия при псориазе: включение внутривенного лазерного облучения крови и местного воздействия. *Лазерная медицина*. 2015;19(4):44-48. doi:10.37895/2071-8004-2015-19-4-44-48
31. Байтяков В. В. Эффективность озонотерапии в лечении псориаза. Вестник Российского университета дружбы народов. 2011;2:97-102.
32. Дмитрук В. С. Лечение псориаза сочетанным применением мази «Карталин» и КВЧ. doi:10.25208/vdv802.
33. Бадалов Н. Г., Крикокова С. А. Грязелечение: теория, практика, проблемы и перспективы. *Вопросы курортологии и физиотерапии*. 2012;89(3):50-54.
34. Федотченко А. А. Грязелечение (пеллоидотерапия). *Сибирский медицинский журнал*. 2010;6:273-275.
35. Куликов А. Г., Шахова А. С. Роль физических факторов в комплексной терапии псориаза. Физиотерапия, бальнеология, и реабилитация. 2013;1:45-51.
36. Péter I., Jagicza A., Ajtay Z., Boncz I., Kiss I., Szendi K., et al. Balneotherapy in Psoriasis Rehabilitation. *In Vivo*. 2017;31(6):1163-1168. doi:10.21873/invivo.11184.
37. Пахнова Л. Р., Самоутруева М. А., Башкина О. А., Цибизова А. А. Пеллоидотерапия заболеваний кожи. Астраханский медицинский журнал. 2017;1:1-20.
38. Ерина И. А. Лечение больных псориазом в центре реабилитации «Тинаки». Дис. канд. мед. наук; 2009.

39. Бадалов Н. Г., Кончугова Т. В., Персиянова-Дуброва А. Л., Мартынова Е. Ю. Роль немедикаментозных методов в профилактике и лечении остеопороза. Современная ревматология. 2016;3:62-67.
40. Катханова О. А., Никитин Н. В. Современные физиотерапевтические методы лечения псориаза у детей. В сборнике: «Курортология и курортное дело». 2008;41.
41. Попов Ю. В., Гулов О. А., Васенко В. И. Строение и состав толщи илов Сакского озера (Крым). Открытая геология. 2015;3:45-52.
42. Котова И. К., Каюкова Е. П., Мордухай-Болтовская Л. В. Формирование состава иловых грязей Мертвого моря и соляных озер Крыма. Вестник СПбГУ. 2015;2:85-102.
43. Harari M., Yaron Sela, Arie Ingber. Dead sea climatotherapy for psoriasis vulgaris: analysis of short-term results. Journal of Global Dermatology. 2016;3(3):295-301.
44. Поберская В.А. Состояние и перспективы развития бальнеогрязелечения в Крыму. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2016;15(5):264-265.
45. Кузнецова М. Ю. Повышение эффективности лечения и реабилитации больных псориазом в условиях курорта озера Саки. Дис. канд. мед. наук; 2020.
46. Кузнецова М.Ю., Притуло О.А., Довгань И.А., Соколова О.Н. Клиническая эффективность и особенности иммунологических изменений у больных псориазом при комплексном применении сульфидных пелоидов. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020;23(5):303-311. doi:10.17816/dv48909
47. Бадалов Н. Г., Григорьева В. Д., Кустов А. В., Швец К. В. Опыт применения нафталана в лечении серонегативного спондилоартрита. Труды VII Международной конференции. 2004:70-71.
48. Бадалов Н. Г., Григорьева В. Д., Бочкова А. Г., Румянцева О. А. Нафталан в реабилитации больных серонегативным спондилоартритом. Научно-практическая ревматология. 2005;43(3):47. doi:10.14412/1995-4484-2005-920.
- 2014;(6):69-76. doi:10.25208/0042-4609-2014-90-6-69-76.
3. Federal Clinical Guidelines. Dermato-Venereology 2015: Skin Diseases. Sexually Transmitted Infections. 5th ed., revised and supplemented. Moscow: Delovoy Express; 2016.
4. Bakulev A. L., Fitileva T. V., Novoderezhkina E. A., et al. Psoriasis: Clinical and Epidemiological Features and Therapeutic Issues. Bulletin of Dermatology and Venereology. 2018;94(3):67-76.
5. Khairutdinov V. R., Belousova I. E., Samtsov A. V. Immunopathogenesis of Psoriasis. Bulletin of Dermatology and Venereology. 2016;(4):20-26. doi:10.25208/0042-4609-2016-92-4-20-26.
6. Pashkin A. Y., Vorobieva E. I., Khairutdinov V. R., et al. Role of Interleukin-36 Family Cytokines in the Immunopathogenesis of Psoriasis. Medical Immunology. 2018;20(2):163-170.
7. Zdzitovetskaya N. D., Karacheva Y. V., Ruksha T. G. Psoriatic Onychopathy: New Aspects of Diagnosis and Therapy. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2024;27(3):340-347. doi:10.17816/dv569042.
8. Baliwag J., Barnes D. H., Johnston A. Cytokines in Psoriasis. Cytokine. 2015;73(2):342-350. doi:10.1016/j.cyto.2014.12.014
9. Veale D. J., Ritchlin C., FitzGerald O. Immunopathology of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Annals of Rheumatic Diseases. 2005;64:26-29. doi:10.1136/ard.2004.023209.
10. Gladman D. D. Psoriatic Arthritis. In: Maddison P. J., Isenberg D. A., Woo P., Glass D. N., editors. Oxford Textbook of Rheumatology. New York: Oxford University Press; 1998:1071-1084.
11. Korotaeva T. V., Loginova E. Y., Novikov A. A. Cytokine Profile in Psoriatic Arthritis: Searching for Relationships with Inflammation and Blood Rheological Properties. Scientific and Practical Rheumatology. 2011;1:27-32.
12. Ritchlin C. T. The Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. Current Opinion in Rheumatology. 2005;17(4):406-412. doi:10.1097/01.bor.0000178328.47231.34.
13. Nagoev B. S., Gostrova S. V., Kharaeva Z. F. Free Radical Status of Blood and Pathologically Altered Epidermis in Patients with Psoriasis. Bulletin of New Medical Technologies. 2008;5(2):195-196.
14. Sokoll K. B., Helliwell P. S. Comparison of Disability and Quality of Life in Rheumatoid and Psoriatic Arthritis. Journal of Rheumatology. 2001;28(8):1842-1846. doi:10.3899/jrheum.010607.
15. Kohan E. P., Topychkanova E. P. Characteristics of Systemic Inflammation in Patients with Psoriasis with Lipid Metabolism Disorders, Comorbid Pathology, and Methods of Comprehensive Therapy. Proceedings of the Interregional Conference

REFERENCES

1. Kubanova A. A., Kubanov A. A., Melekhina L. E. Analysis of the Incidence of Skin and Subcutaneous Tissue Diseases in the Russian Federation for the Period 2003–2016. Bulletin of Dermatology and Venereology. 2017;(6):22-33. doi:10.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33.
2. Kubanov A. A., Kubanova A. A., Karamova A. E. Prevalence of Genetic Risk Factors for Psoriasis Among the Population of the Russian Federation. Bulletin of Dermatology and Venereology.

of Dermatologists and Cosmetologists of the Ural Federal District; 2014:29-35.

16. Kochergin N. G., Brezhneva A. A., Yatskova O. S., Fadeev A. A. Angiogenesis in Psoriasis as a Therapeutic Target (Literature Review). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2024;27(3):348-359. doi:10.17816/dv627134.

17. Gudjonsson J. E., Ding J., Johnston A. Assessment of the Psoriatic Transcriptome in a Large Sample: Additional Regulated Genes and Comparisons with In Vitro Models. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010;130(7):1829-1840. doi:10.1038/jid.2010.76.

18. Lavrov A. A., Korsunskaya V. A. The Role of Infectious Agents in the Pathogenesis of Psoriasis. Effective Pharmacotherapy. *Dermatology and Cosmetology*. 2013;3:38-41.

19. Badokin V. V. Psoriatic Arthritis. In: *Psoriasis and Psoriatic Arthritis*. Moscow: Society of Scientific Publications KMK; 2007:197-276.

20. Pereverzina N. O., Kruglova L. S., Korotaeva T. V. Prevalence and Clinical Characteristics of Inflammatory Back Pain in Patients with Psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2024;27(1):69-82. doi:10.17816/dv624169.

21. Anupam M., Fallen R. S., Cavalcante L. H. Cytokine-Based Therapy in Psoriasis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2013;44(2):173-182. doi:10.1007/s12016-012-8328-4.

22. Warren R. B., Smith C. H., Yiu Z. Z. N. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *Journal of Investigative Dermatology*. 2015;135(10):2632-2640. doi:10.1038/jid.2015.208.

23. Federal Clinical Guidelines for the Management of Patients with Psoriatic Arthritis. Moscow; 2015.

24. Olisova O. Y., Teplyuk N. P., Pinegin V. B. Modern Methods of Psoriasis Treatment. *Russian Medical Journal*. 2015;(9):483.

25. Novoselov A. V., Tkachenko S. B., Novoselov V. S. Foreign View on Topical Therapy of Psoriasis. The Difficult Patient. 2013;11(6):28-32.

26. Doncov E. V., Novikova L. A., Bakhmet'eva T. M., Borzunova L. N. Modern Approaches to Physiotherapy and Prevention of Psoriasis (Literature Review). *Bulletin of New Medical Technologies*. 2018;2:148-151. doi:10.24411/2075-4094-2018-16023.

27. Kiryanova V. V., Egorova E. S., Petrova E. V. Psoriasis: The Role of Physiotherapeutic Factors in the Complex Therapy of Chronic Dermatoses. *Bulletin of Avicenna*. 2019;21(1):154-164.

28. Olisova O. Y., Grekova E. V., Smirnov K. V., Yatskova O. S., Koryakin D. A., Melikova N. I. On

the Tolerability and Safety of Phototherapy in Patients with Psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2023;26(4):393-403. doi:10.17816/dv375363.

29. Zhilova M. B., Butareva M. M., Volnukhi V. A. Modern Aspects of Psoriasis Phototherapy. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2010;3:27-32.

30. Moskvina S. V., Utz S. R., Shnaider D. A. Combined Laser Therapy in Psoriasis Including Intravenous Laser Blood Irradiation and Local Impact. *Laser Medicine*. 2015;19(4):44-48. doi:10.37895/2071-8004-2015-19-4-44-48.

31. Baityakov V. V. The Efficacy of Ozone Therapy in the Treatment of Psoriasis. *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine*. 2011;2:97-102.

32. Dmitruk V. S. Treatment of Psoriasis with Combined Use of Карталин Ointment and VCH. doi:10.25208/vdv802.

33. Badalov N. G., Kricokrova S. A. Mud Therapy: Theory, Practice, Problems, and Perspectives. *Questions of Resort Medicine and Physiotherapy*. 2012;89(3):50-54.

34. Fedotchenko A. A. Mud Therapy (Peloid Therapy). *Siberian Medical Journal*. 2010;6:273-275.

35. Kulikov A. G., Shakhova A. S. The Role of Physical Factors in the Complex Therapy of Psoriasis. *Physiotherapy, Balneology, and Rehabilitation*. 2013;1:45-51.

36. Péter I., Jagicza A., Ajtay Z., Boncz I., Kiss I., Szendi K., et al. Balneotherapy in Psoriasis Rehabilitation. *In Vivo*. 2017;31(6):1163-1168. doi:10.21873/invivo.11184.

37. Pakhnova L. R., Samotrujeva M. A., Bashkina O. A., Tsibizova A. A. Peloidotherapy of Skin Diseases. *Astrakhan Medical Journal*. 2017;1:1-20.

38. Erina I. A. Treatment of Patients with Psoriasis at the Tinaki Rehabilitation Center. Candidate Dissertation. 2009.

39. Badalov N. G., Konchugova T. V., Persyanova-Dubrova A. L., Martynova E. Y. The Role of Non-Drug Methods in the Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Modern Rheumatology*. 2016;3:62-67.

40. Kathanova O. A., Nikitin N. V. Modern Physiotherapeutic Methods for Treating Psoriasis in Children. In: Collection: «Resort Medicine and Resort Business». 2008:41.

41. Popov Y. V., Gulov O. A., Vasenko V. I. Structure and Composition of Silt Layers of Lake Saki (Crimea). *Open Geology*. 2015;3:45-52.

42. Kotova I. K., Kayukova E. P., Morduhaj-Boltovskaya L. V. Formation of the Composition of Mud Sludges of the Dead Sea and Salt Lakes of Crimea. *Bulletin of Saint Petersburg State University*. 2015;2:85-102.

43. Harari M., Yaron Sela, Arie Ingber. Dead Sea Climatotherapy for Psoriasis Vulgaris: Analysis of Short-Term Results. *Journal of Global Dermatology*. 2016;3(3):295-301.
44. Poberskaya V. A. State and Prospects of Development of Balneological Mud Therapy in Crimea. *Physiotherapy, Balneology, and Reanimation*. 2016;15(5):264–265.
45. Kuznetsova M. Y. Improving the Effectiveness of Treatment and Rehabilitation of Psoriasis Patients in the Saki Lake Resort. *Candidate Dissertation Abstract*; 2020.
46. Kuznetsova M. Y., Pritulo O. A., Dovgan I. A., Sokolova O. N. Clinical Effectiveness and Immunological Changes in Psoriasis Patients Undergoing Combined Use of Sulfide Peloids. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(5):303-311. doi:10.17816/dv48909.
47. Badalov N. G., Grigorieva V. D., Kustov A. V., Shvets K. V. Experience Using Naftalan in the Rehabilitation of Patients with Seronegative Spondyloarthritis. *Proceedings of the VII International Conference*. 2004:70-71.
48. Badalov N. G., Grigorieva V. D., Bochkova A. G., Rumyansteva O. A. Naftalan in the Rehabilitation of Patients with Seronegative Spondyloarthritis. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2005;43(3):47. doi:10.14412/1995-4484-2005-920.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Слободян Е. И.¹, Тотикова А. Р.^{1,2}

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Евпаторийская городская больница» Министерства здравоохранения Республики Крым, 297408, ул. Дмитрия Ульянова, 58, Евпатория, Россия

Для корреспонденции: Слободян Елена Иркиновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: elenaslobod@gmail.com

For correspondence: Elena I. Slobodian, MD, Professor of the Department of Pediatrics, Physiotherapy and Balneology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: elenaslobod@gmail.com

Information about authors:

Slobodian E. I., <http://orcid.org/0000-0003-0720-5001>

Totikova A. R., <http://orcid.org/0009-0008-6194-3391>

РЕЗЮМЕ

Целью данного обзора является изучение, анализ и систематизация научных данных о настоящем и будущем в лечении диабетической ретинопатии (ДР) у больных с сахарным (СД) диабетом 2-го типа. Течение СД 2-го типа характеризуется высоким риском развития ДР, существенно ухудшающей качество жизни пациентов из-за значительного снижения зрения вплоть до слепоты и инвалидизации. Для улучшения долгосрочных результатов пациентов с ДР крайне важно раннее целенаправленное управление модифицируемыми факторами риска, такими как высокие уровни HbA1c, липидов крови, артериального давления с достижением их целевых значений. Терапевтические стратегии, воздействующие на патологический процесс при ДР, включают медикаментозное лечение, лазерное лечение, интравитреальные инъекции и витрэктомию. Наряду с общепринятыми подходами стремительно развиваются инновационные направления, такие, как генно-инженерная биологическая терапия, применение антагонистов HIF-1, сенолитических лекарственных средств, агонистов альфа-рецепторов, мик-роРНК, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2, антиангиогенных агентов. В области противовоспалительной терапии – применение ингибиторов интерлейкина-6 и его рецепторов, ингибиторов интегрин. В качестве дополнительного инструмента в лечении СД и профилактике ДР – применение микробиологических агентов: пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и постбиотиков. А также новых лазерных методов – сканирующих лазеров. Однако, в парадигме современной медицины, без вовлеченности пациента, даже при внедрении современной терапии, цели лечения диабета достигнуты не будут, поэтому неотъемлемой частью лечения всех пациентов с ДР является изменение образа жизни – рациональное питание, адекватная физическая активность, поддержание нормального состава микробиома кишечника. Развитие современных методов лечения, персонализированные стратегии их применения и приверженность лечению – основа улучшения долгосрочных результатов и качества жизни у больных ДР. Поиск литературы осуществлялся на русском и английском языках в базах данных Pubmed, Scopus, eLIBRARY и открытом доступе сети Интернет по сочетаниям ключевых слов. Хронологические границы поиска: 2010-2025 гг.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, персона-фицированная терапия, постбиотики, лечебное питание, физическая активность.

MODERN POSSIBILITIES AND PROSPECTS OF PERSONALIZED THERAPY OF DIABETIC RETINOPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Slobodian E. I.¹, Totikova A. R.^{1,2}

¹Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Yevpatoria City Hospital, Evpatoria, Russia

SUMMARY

The purpose of this review is to study, analyze and systematize information about the present and future in the treatment of diabetic retinopathy (DR) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). The course of DM type 2 is characterized by a high risk of developing DR, which considerably worsens the quality of life of patients due to a significant decrease in vision up to blindness and disability. To improve the long-term outcomes of patients with DR, early and targeted management of modifiable risk factors – such as elevated HbA1c levels, blood lipids, and blood pressure – along with achieving their target values, is of paramount importance. Therapeutic strategies that target the pathological process in DR include drug therapy, laser treatment, intravitreal injections, and vitrectomy. In addition to widely accepted approaches, innovative fields are rapidly advancing,

including genetically engineered biological therapy, the use of HIF-1 antagonists, senolytic drugs, alpha-receptor agonists, microRNAs, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, and antiangiogenic agents. In the field of anti-inflammatory therapies, advancements include interleukin-6 inhibitors, interleukin-6 receptor inhibitors, and integrin inhibitors. As an additional tool for the treatment of diabetes and the prevention of DR, microbiological agents – such as probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics – are being utilized. Furthermore, new laser technologies, such as scanning lasers, are being applied. However, within the framework of modern medicine, achieving the goals of diabetes treatment is impossible without active patient involvement. Even with the use of advanced therapies, success depends on the patient's commitment. Therefore, lifestyle changes – such as adopting a balanced diet, engaging in regular physical activity, and maintaining a healthy gut microbiome – are indispensable components of managing DR. The development of modern treatment methods, the implementation of personalized strategies, and adherence to therapy form the foundation for enhancing long-term outcomes and quality of life in patients with DR. The literature search was carried out in Russian and English in Pubmed, Scopus, eLIBRARY databases and open access on the Internet using the combinations of keywords. Chronological search boundaries: 2010-2025.

Key words: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, personalized therapy, postbiotics, therapeutic nutrition, physical activity.

Проблема сахарного диабета (СД) и его осложнений не вызывает сомнений ввиду его нарастающего распространения и значимой угрозы общественному здоровью населения России и всего мира [1-6]. Согласно прогнозам, распространенность диабета на планете среди взрослых возрастет с 6,4% в 2003 году до 7,7% в 2025 году [3]. К 2030 году, по данным Международной диабетической федерации, число больных увеличится до 643, а к 2045 году до 738 миллионов человек [4]. СД 2-го типа встречается наиболее часто, что составляет 85-90% и, как правило, выявляется у людей в возрасте 45 лет и старше [3; 5]. Однако в настоящее время СД 2-го типа молодого возраста, определяемый, как диагноз, выставляемый до 45 лет, является все более распространенной и агрессивной формой диабета, ассоциируемой с высоким риском развития осложнений и сокращением на 10 лет ожидаемой продолжительности жизни в сравнении с больными СД 2-го типа, развившегося после 45 лет [6]. Хронические осложнения СД включают диабетическую ретинопатию (ДР), диабетическую нефропатию, диабетическую нейропатию и диабетическую стопу. Эти осложнения часто необратимы и ложатся огромным бременем на пациентов и их близкое окружение. Однако некоторые из них могут быть диагностированы на ранних стадиях заболевания, что позволяет избежать необратимых изменений в организме.

Целью данного обзора является изучение, анализ и систематизация научных данных о настоящем и будущем в лечении ДР у больных с СД 2-го типа. Поиск литературы осуществлялся на русском и английском языках в базах данных Pubmed, Scopus, eLIBRARY и открытом доступе сети Интернет по следующим сочетаниям ключевых слов: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, персонифицированная терапия, постбиотики, лечебное питание, физическая активность. Хронологические границы поиска: 2010-2025 годы.

Одним из тяжелых микрососудистых осложнений СД является ДР, которая встречается примерно у 30–40% больных СД и является одной из ведущих причин потери зрения у людей пожилого возраста [7; 8]. По прогнозам, в связи со стремительным ростом общей заболеваемости СД во всем мире, число взрослых с ДР и диабетическим макулярным отеком (ДМО), к 2045 году увеличится примерно до 161 миллиона [9]. Общая заболеваемость ДР, по состоянию на 01.01.2023 г. в Российской Федерации, составила 706407 человек. На долю ранней непролиферативной стадии приходится 80,3%, препролиферативной ДР – 13,8%, пролиферативной ДР – 5,8%. Удельный вес слепоты среди больных ДР, имеющих группу инвалидности по общему заболеванию, составляет в среднем 9,1%, слабовидения – 16,4% [2]. Анализ распространенности ДР выявил значительную вариабельность данного показателя в отдельных субъектах Российской Федерации [1].

Установлено, что гипергликемия и другие метаболические факторы, такие как гипертония и дислипидемия, обуславливают ряд физиологических и биохимических изменений, приводящих к микрососудистым нарушениям сетчатки, ишемии и, как следствие, осложнениям. Известно, что развитие ДР значительно увеличивалось с возрастом ($p < 0,001$), большей продолжительностью диабета ($p < 0,001$), более высокими средними уровнями HbA1C ($p < 0,001$) и сывороточных триглицеридов ($p = 0,013$) [10]. Доказано, что интенсивный гликемический контроль у пациентов с диабетом может замедлить прогрессирование микрососудистых осложнений, включая ретинопатию, нефропатию и нейропатию. Снижение показателя гликозилированного гемоглобина (HbA1c) на 1% уменьшает риск развития ДР на 35%, риск прогрессирования заболевания на 15-25%, снижения остроты зрения на 25% и развития слепоты на 15% [11]. В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения, Американской академии офтальмо-

логии и Королевского колледжа офтальмологов, содержащих научно обоснованные рекомендации по ведению пациентов с ДР, включая скрининг, диагностику и лечение, также предлагается поддерживать строгий контроль уровня сахара в крови, артериального давления и липидов крови, чтобы снизить риск развития и прогрессирования ДР [12; 13].

ДР зависит от тяжести заболевания и классифицируется на непролиферативную (НПДР) и пролиферативную (ПДР) формы. НПДР – начальная стадия диабетической ретинопатии. Она проявляется выраженной проницаемостью сосудов сетчатки, образованием микроаневризм, экссудацией, кровоизлияниями. Нейросенсорная атрофия и ишемия сетчатки в таких условиях могут вызвать серьезную потерю зрения. ПДР представляет собой далеко зашедшую стадию, и проявляется инфарктами, неоваскулярной пролиферацией и кровоизлияниями. Данные проявления могут усугубляться отслойкой сетчатки из-за тракции. Патогенез диабетической ретинопатии изучен не полностью и включает в себя множество механизмов, таких как воспаление, активация иммунной системы, окислительный стресс и накопление конечных продуктов гликирования, активация полиоловых, протеинкиназных и гексозаминовых путей, митохондриальная дисфункция, модификация гистонов и метилирование ДНК, а также дисбаланс локальной продукции нейротрофических факторов, приводящих к дегенерации сетчатки. По мере прогрессирования тяжести ДР наблюдается значительное ухудшение показателей качества жизни, связанных со зрением, определенное посредством шкалы VRQoL, а также качеством жизни, связанным с общим состоянием здоровья (шкала HRQoL) [14; 15]. Вышеперечисленное свидетельствует о необходимости разработки целевых стратегий управления рисками в профилактике и лечении ДР во избежание неблагоприятного исхода – утраты зрительной функции.

За последние полвека появился ряд перспективных методов лечения, позволяющих воздействовать на патологический процесс до того, как произойдет потеря зрения, связанная с ДР. С этой целью применяют лазерное лечение, интравитреальные инъекции (ИВИ) и витрэктомия. Лазерная терапия чаще используется при ПДР. Обычно применяемые длины волн лазера составляют 532 нм и 577 нм. Лазерная фотокоагуляция сетчатки блокирует ее ишемизированные участки, тем самым уменьшая активацию факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), что снижает вероятность кровоизлияний. Благодаря достижениям в области минимально инвазивных методик лечения у пациентов с запущенными стадиями ДР, проявля-

ющимися кровоизлияниями, отслойкой сетчатки, пролиферацией, применяется микроинвазивная 25 или 27G витрэктомия. Механизм данной терапии заключается в удалении стекловидного тела и временного его замещения перфторорганическими соединениями.

В настоящее время препаратами первой линии лечения ДМО являются ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов – VEGF (бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт и др.). Ряд клинических исследований показали преимущество интравитреальных инъекций анти-VEGF в снижении неоваскуляризации сетчатки у пациентов с ДР [16]. Традиционные методы лечения ДР зачастую не могут предупредить и замедлить прогрессирование заболевания, что приводит к неизбежности множественных ИВИ, которые инвазивны и тормозят ухудшение зрения только временно. Повторное лечение зависит от активности заболевания, определяемой на основе изменений остроты зрения с наилучшей коррекцией, и поражений, обнаруживаемых на изображениях оптической когерентной томографии. Приверженность пациентов к терапии имеет существенное значение для целевых результатов лечения, но непредсказуемая частота осмотров и ИВИ для них обременительна, зачастую снижает комплаентность и влияет на качество жизни.

Несмотря на то, что многочисленные механизмы микрососудистых и глиальных изменений уже определены, функциональные и структурные механизмы клеточного повреждения и клеточных адаптивных изменений в сетчатке остаются недостаточно изученными из-за сложного патогенеза ДР. Вышеперечисленные методы лечения не действуют на повреждающий фактор и не затрагивают все этиопатогенетические механизмы развития ДР. Более того, имеют ряд нежелательных последствий, таких, как снижение остроты зрения, повреждение полей зрения при лазеротерапии за счет повреждения прилегающих тканей, вызывающего повышенное рубцевание сетчатки и субретинальный фиброз; развитие эндофтальмита при ИВИ; повреждение почек с последующим нарушением их функций под воздействием ингибиторов VEGF; парацентральная острая средняя макулярная дегенерация, послеоперационное внутриглазное воспаление, вторичная неоваскулярная глаукома и послеоперационное повторное кровотечение из стекловидного тела после витрэктомии; образование катаракты и глаукомы при применении глюкокортикоидов. Исходя из вышеперечисленного, является целесообразным поиск новых стратегий, включающих разработку современных и эффективных подходов к профилактике развития, снижению темпов прогрессирования и лечению диабетического поражения

сетчатки, воздействующих на все факторы и звенья развития патологического процесса.

Многочисленные экспериментальные исследования последних лет определили ряд перспективных терапевтических подходов, нацеленных на предотвращение развития и прогрессирования ДР, однако большинство из них еще не завершены. Так, важным фактором в развитии ДР является гипоксия – предвестник неоваскуляризации сетчатки, поэтому выявление гипоксических участков и раннее ее устранение способно отсрочить начало ДР. Экспериментальные исследования показали, что гипоксией индуцируемый фактор-1 (HIF-1), может снижать экспрессию интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α) при ДР, а также экспрессию miR-125b-5p и miR-146a-5p в сетчатке, и повышать экспрессию факторов роста, таких как VEGF и фактор роста тромбоцитов (PDGF). Антагонисты HIF-1, нацеленные на гипоксические ткани, считаются эффективным воздействием, предотвращающим дебют ДР. Так, даунорубин и доксорубин ингибировали транскрипционную активность HIF-1, блокируя его связывание с ДНК, однако они имеют плохую растворимость в воде и осаждаются на поверхности сетчатки после внутриглазной инъекции. Iwase et al. использовали наночастицы полисебадиновой кислоты (ПСК)-полиэтиленгликоля (ПЭГ) для непрерывной доставки даунорубина в сетчатку и наблюдали, что после внутриглазной инъекции антагонист медленно высвобождался контролируемым образом в течение более 105 дней. Кроме того, наночастицы ПСК-ПЭГ непрерывно ингибируют неоваскуляризацию сетчатки в течение более 35 дней. Пролонгированное высвобождение ПСК-ПЭГ способствует предотвращению ДР и нетоксично для сетчатки. Однако до сих пор не сделано заключение относительно того, могут ли наночастицы ПСК-ПЭГ безопасно использоваться в сетчатке человека, поэтому дополнительные клинические исследования еще предстоят [17].

При прогрессировании ДР перicyты и эндотелиальные клетки подвергаются непрерывному апоптозу вследствие накопления различных факторов воспаления и роста. Патологическая сосудистая система сетчатки с ДР связана с белком, ингибирующим клеточный цикл p16 INK4A, и антиапоптотическим белком BCL-xL, что ограничивает способность сетчатки очищаться от стареющих клеток (клетки, которые сопротивляются апоптозу и не делятся, но остаются метаболически активными), выделяющих продукты, вызывающие воспаление и гибель нестареющих клеток. Данные секреторные фенотипы, связанные со старением, значительно увеличивают риск прогрессирования ДР [18]. Сенолитические лекар-

ственные средства, удаляющие стареющие клетки из различных тканей организма, не повреждая и не разрушая здоровые ткани, в настоящее время проходят клинические испытания. Среди них комбинации препаратов дазатиниб и кверцетин, фисетин и UBX-1325, ингибитор проапоптотического белка BCL-xL, специально разработанный для борьбы с возрастными заболеваниями, связанными с дисфункцией сосудов глаз, такими, как ДР [19].

Ряд экспериментальных исследований подтвердили благотворное влияние фенофибрат – агониста альфа-рецептора, активирующего пролифератор пероксисом (PPARα), на уменьшение проницаемости сосудов сетчатки, подавление экспрессии VEGF и уменьшение потери эндотелия и перicyтов. Фенофибрат и некоторые новые агонисты PPARα, такие как пемафибрат и 7-хлор-8-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновая кислота (Y-0452), показали удовлетворительные эффекты на животных моделях [20].

Перспективной тактикой лечения ДР у пациентов в будущем, особенно резистентных к терапии анти-VEGF, а их около 15-25% [21], может оказаться новый альтернативный терапевтический подход, связанный с применением микроРНК (miRNA). С помощью одной небольшой молекулы нуклеиновой кислоты miRNA или anti-miRNA или комбинацией несколькими miRNA и anti-miRNA возможно модулировать весь сигнальный путь с регуляцией экспрессии генов VEGF, белка p53 (p53) и трансформирующего фактора роста-β (TGF-β), что способно обеспечить синергический ангиостатический эффект с последующим нивелированием проблемы патологического ангиогенеза при ДР. По данным Perez-Santos et.al., ДР можно лечить введением ингибитора miR-let-7b, который влияет на уровни и функциональную активность miR-let-7b. Тем не менее, новые miRNA и их неинвазивная доставка к патологическому очагу находятся в стадии исследования, вызывая оправданный интерес ученых, но для подтверждения их протективных функций при ДР необходим ряд дополнительных исследований [22].

В нескольких экспериментальных исследованиях сообщалось, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2) могут снизить частоту макрососудистых и микрососудистых осложнений при диабете посредством реваскуляризации. Ингибиторы SGLT2 у мышей с моделью ДР значительно ингибировали окислительный стресс, апоптоз и восстановление плотных контактов в сетчатке, подавляли воспалительные и ангиогенные факторы и нивелировали симптомы ДР. Кроме того, перипапиллярные клетки экспрессируют SGLT2, поэтому ингибиторы SGLT2 могут напрямую защищать от набухания и потери

перипапиллярных клеток и предотвращать гиперперфузию сетчатки в условиях высокого уровня глюкозы. Однако долгосрочная эффективность ингибиторов SGLT2 также требует дальнейшего изучения [23].

Несколько инновационных методов лечения диабетической ретинопатии в настоящее время проходят клинические испытания, нацеленные на различные аспекты патофизиологии заболевания. Ярким примером является скваламин, антиангиогенный агент, который ингибирует не только VEGF, но и другие факторы роста, такие как PDGF и основной фактор роста фибробластов (FGFb). В области противовоспалительной терапии ингибиторы интерлейкина-6, ингибиторы рецепторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб) и ингибиторы интегрина (люминат) появились как многообещающие новые методы лечения диабетической ретинопатии. Наконец, новые лазерные методы, такие, как сканирующие лазеры, в настоящее время изучаются для минимизации побочных эффектов, связанных с традиционными лазерными методами лечения [24].

Длительность диабета и недостаточный гликемический контроль являются двумя наиболее важными факторами в развитии ретинопатии. Однако эти факторы сами по себе не объясняют возникновение сосудистых осложнений. Кроме того, у ряда пациентов с недостаточным гликемическим контролем даже за большой промежуток времени ретинопатия не развивается, в то время как у других, с хорошим гликемическим контролем, ДР развивается стремительно в течение нескольких лет. В этой связи, в развитии высокоспецифичного нейроваскулярного поражения, которым, собственно, и является ДР, предполагается важная роль генетических факторов. На сегодняшний день выявлено около 196 полиморфизмов 20 генов, детерминирующих развитие ДР. Среди всех описанных генов, полиморфизм гена AKR1B1 ((A-C)n и rs759853), кодирующего альдозоредуктазу, и гена VEGF (rs2010963), кодирующего фактор роста эндотелия сосудов, признаны наиболее важными наследственными факторами, способствующими развитию ДР [25]. За последние несколько десятилетий генно-инженерная биологическая терапия добилась существенного прогресса, особенно в области офтальмологии. Растущее количество данных клинических исследований демонстрирует эффективность и безопасность генной терапии при лечении наследственных заболеваний глаз. Эти результаты побудили все большее число исследователей изучать возможность использования генной терапии в лечении негенетических заболеваний глаз, таких как ДР [26]. Среди стратегий генной терапии ДР выделяют генную аугментацию, ген-специфическое

таргетирование и редактирование генома. Текущие исследования генной терапии ДР используют 2 подхода генно-специфической таргетной терапии в соответствии с патофизиологией заболевания: нацеленные на неоваскуляризацию и сосудистую гиперпроницаемость, и те, которые направлены на защиту ретинальных кровеносных сосудов и нейронов от повреждения. Таким образом, генно-инженерная биологическая терапия способна защитить сосуды и нейроны сетчатки от повреждения на ранних стадиях ДР, еще до появления явной клинической картины заболевания. Антиангиогенные белки, доставляемые через вирусные или невирусные векторы, эффективно замедляют прогрессирование ДР. В экспериментальном исследовании было показано, что неоваскуляризация сетчатки значительно снижается у экспериментальных животных с ДР после инъекции опосредованного аденоассоциированным вирусом (AAV) анти-VEGF эндорецептора Flt23k [27]. Потенциальной мишенью также является sFlt-1, растворимый сплайсинговый вариант рецептора 1 VEGF [28]. Эффективную ингибицию неоваскуляризации в мышинных моделях продемонстрировало введение AAV-опосредованных ингибиторов эндогенного ангиогенеза: ангиогестина, эндостатина и антиангиогенного домена кальретикулина [29]. Подобного эффекта на животных моделях ДР удалось добиться путем инъекции плазмид экспрессии siRNA, нацеленных на VEGF [30]. Исследование *in vivo* с использованием векторов AAV, кодирующих малые шпилечные РНК, ориентированных на фактор реакции раннего роста 1 (Egr1), приводило к снижению его уровня и уменьшало повреждающее воздействие гипергликемии на функцию сосудов сетчатки посредством ингибирования экспрессии p53 и апоптоза в клетках, расположенных в наружном и внутреннем ядерных слоях сетчатки [31].

В настоящее время генная терапия ДР приближается от экспериментальных исследований и клинических испытаний к интеграции в клиническую практику. В настоящее время завершена 2 фаза открытого контролируемого исследования ALTITUDE, оценивающего эффективность, безопасность и переносимость супрахориоидального ABBV-RGX-314 в двух дозах у пациентов с умеренно тяжелой, тяжелой и легкой ДР, в результате чего 70,8% достигли улучшения по шкале тяжести ДР (DRSS) по сравнению с 25,0% в контрольной группе. А более высокая доза снизила риск развития угрожающих зрению событий при ДР на 89% [32].

Однако вирусные векторы могут вызывать и нецелевые эффекты: иммунный ответ, воспаление и инсерционный мутагенез. Невирусные векторы более безопасны, чем вирусные, но эффектив-

ность трансфекции генов относительно низка. Более того, генная терапия обладает потенциальной генотоксичностью и требует дальнейшего долгосрочного наблюдения после лечения для оценки безопасности. Если будет разработан новый вектор с более безопасным, эффективным действием и меньшей токсичностью, то генная терапия получит более широкое применение при ДР [26].

Стремительное развитие нанотехнологий позволило разработать новые платформы для доставки лекарственных препаратов в сетчатку глаза на основе наноносителей с низкой токсичностью и высокой эффективностью, что помогает достигать цели с более длительным периодом полувыведения и протяженностью контакта лекарства с целевым участком. Наночастицы с лекарственными препаратами имеют множество преимуществ перед традиционными системами доставки, включая малый диаметр, хорошую биосовместимость, способность к модуляции физико-химических свойств, структуры, возможностью контактировать со специфическими рецепторами фоторецепторных клеток, что способствует прохождению лекарственного препарата через гемато-ретикулярный барьер и достижению эпителиальных клеток. Помимо этого, наноматериал может содержать несколько лекарств, которые могут доставлять два или более препаратов к сетчатке в оптимальном соотношении, обеспечивая тем самым лучший комбинированный терапевтический эффект [26]. Нанолипосомы представляют собой небольшие пузырьки, состоящие из одного или нескольких липидных бислоев с водным ядром в центре, и используются в качестве средств доставки как липофильных (загруженных в бислой), так и гидрофильных (загруженных в ядро) лекарств. В экспериментальном исследовании внутривенная инъекция липидных нанокапсул, нагруженных циклоспорином А, мышам с ДР вызвала активацию микроглии и рекрутирование макрофагов, а также ингибировала высвобождение провоспалительных цитокинов, оказывая противовоспалительный эффект [33].

В парадигме современной медицины большое внимание уделяется методам восстановительного лечения, применяемым наряду с общепринятыми подходами. Так, анализ цитирования 284 релевантных публикаций с 2009 по 2023 годы показывает, что дисбактериоз кишечника участвует в распространенных иммуно- и воспалительно-опосредованных заболеваниях глаз, включая ДР. Терапевтические стратегии, нацеленные на микробиоту кишечника, такие как здоровое питание, пробиотики, трансплантация фекальных микроорганизмов, эффективны и имеют большое значение для лечения и профилактики ДР. Ки-

шечный микробиом человека представлен 1500 различными видами микроорганизмов. Развитие дисбиоза связано с целым рядом заболеваний, включая воспалительные, аутоиммунные (ревматоидный артрит, мышечная дистрофия, СД), различные виды рака и психические расстройства (болезнь Альцгеймера, тревожные и аутистические расстройства). Ряд исследований показал, что пациент с СД 2-го типа характерен дисбиоз кишечной микробиоты, что влияет не только на метаболизм глюкозы в кишечнике, но и вызывает резистентность к инсулину, влияющую на нейроны сетчатки, воспаление, окислительный стресс, дисфункцию эндотелия сосудов и другие патологические повреждения, что потенциально приводит к серьезным осложнениям со стороны глаз [34]. Существует мнение, что дисбиоз кишечника является одной из важных причин развития ДР. В работе Suh et al. было показано, что это возможно путем модуляции секреции VEGF, поскольку макрофаги ворсинок кишечника секретируют VEGF при распознавании микробов. Таким образом был сделан вывод: микробиота кишечника играет важную роль в регуляции локальной выработки VEGF у людей с СД, коррелирующей с развитием ДР [35].

В работе Beli et al. показано, что прерывистое голодание изменяет состав кишечной микробиоты с увеличением Firmicutes и снижает тяжесть ДР за счет увеличения тауроурсодезоксихолата, оказывающего стимулирующее влияние на рецептор TGR5 ганглиозных клеток сетчатки и действующего, как нейропротектор [36]. Исходя из этого, тауроурсодезоксихолат является возможной фармакологической мишенью для контроля и профилактики ДР посредством влияния на ось кишечник-сетчатка.

Микробиом кишечника больных СД значительно отличается от микробиома здоровых людей. У пациентов с СД и ДР преобладающими микробиомами были четыре филума: Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria. Авторы связали усиление воспаления при ДР с уменьшением численности противовоспалительных бактерий и относительной численности двух пробиотических бактерий *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и пришли к выводу, что изменения при СД и ДР можно объяснить изменением баланса между провоспалительными, противовоспалительными и патогенными кишечными бактериями [37]. К системной воспалительной реакции, связанной со снижением барьерной функции кишечника, свойственной дисбиозу, приводит ограничение выработки органических масляной и молочной кислот, противовоспалительных интерлейкина 10 и белка микробной противовоспалительной молекулы (МММ) в ки-

шечнике, а также избыточная продукция оксида триметиламина, липополисахаридов, холина и метаболитов аминокислот, приводящих к повышению проницаемости слизистой кишечника, нарушению гематоретинального барьера, инициации иммунного ответа, а также ускоренному повреждению эндотелиальных клеток сетчатки у больных СД за счет повышенного уровня сывороточного эндотоксина [34; 38], что способствует развитию и прогрессированию ДР. Таким образом, данные, полученные в экспериментальных и клинических исследованиях, подтверждают существование оси кишечник–сетчатка при ДР. Более того, существует прогностический потенциал для использования изменений кишечной флоры в качестве предиктора ДР. С этой целью используется соотношение *Bacteroidetes* к *Firmicutes* (B/F). При угрожающей зрению ДР имело место более высокое соотношение B/F при пороговом значении 1,05 с чувствительностью и специфичностью почти 60% [39].

Микробиологические агенты, такие как пробиотики, пребиотики и синбиотики, играют решающую роль в поддержании баланса микробиоты кишечника и способствуют нормализации уровня глюкозы в крови. Однако использование пробиотиков ограничено за счет низкой биодоступности живых бактерий, нестабильных эффектов и потенциальной передачи генов резистентности. Данных недостатков лишены постбиотики, являющиеся новой категорией препаратов бактериального происхождения. В отличие от пробиотиков, основными агентами воздействия на организм являются не живые клетки микроорганизмов, а их метаболиты и отдельные элементы клеток – фрагменты мембран, клеточные компоненты. Будучи побочными продуктами кишечной микробиоты, постбиотики могут выполнять широкий спектр функций в кишечном тракте и в организме человека в целом.

Экспериментальное исследование, нацеленное на изучение влияния метаболитов кишечного микробиома, в частности, короткоцепочечной жирной кислоты – бутирата, при ДР показал снижение уровня глюкозы в крови. Было сглажено истончение сетчатки, активированы микроглиальные клетки, улучшена электроретинографическая зрительная функция [40]. Исследования Balaguer F., et al подтвердили потенциальную пользу постбиотиков при лечении ожирения и диабета [41]. К настоящему времени обоснованы их противовоспалительный, антимикробный, противоопухолевый, гипогликемический и гиполипидемический эффекты. В связи с этим постбиотики стали использовать в качестве дополнительного инструмента в лечении и профилактике метаболических заболеваний и их осложнений.

Многочисленные работы показали, что витамины А, В1, фолиевая кислота, В12, С, D и лютеин могут улучшить функцию эндотелия, оказать нейропротективное действие, снизить артериальное давление и улучшить остроту зрения при ДР. В метаанализе 35 исследований сравнивали 1056 участников с ДР с 920 здоровыми лицами. У пациентов с ДР были обнаружены более низкие уровни циркулирующих витаминов С, D и E, чем в контрольной группе. Объединенная взвешенная средняя разница (WMD) содержания витамина С составила – 11,01 (95% доверительный интервал (ДИ): от – 19,35 до – 2,67); витаминов D и E, объединенная WMD составила – 3,06 (95% ДИ: от – 5,15 до – 0,96) и – 3,03 (95% ДИ: от – 4,24 до – 1,82) соответственно. Однако, не было выявлено никакой связи между ДР и циркулирующим витамином А или каротиноидами [42].

Витамин D представлен двумя формами – витамином D₂ (эргокальциферолом) и витамином D₃ (холекальциферолом). Источниками данного витамина являются крупы, грибы, различная рыба (лосось, сардина, сельдь, скумбрия, рыбий жир и др.), яичный желток, красное мясо и печень. Воздействие солнечного света – важный неорганический ресурс. Известно, что витамин D снижает экспрессию VEGF, препятствует неоваскуляризации, повышает число инсулиновых рецепторов и усиливает их чувствительность к инсулину, а его дефицит в сыворотке крови у пациентов с СД связан с более высоким риском развития и тяжестью течения ДР. Пациенты, в сыворотке крови которых уровень витамина D был менее 20 мг/дл, чаще страдали ПДР. Прием витамина D подавляет свободные радикалы и снижает уровень окислительного стресса в сетчатке, способствует восстановлению целостности гематоретинального барьера, подавляет апоптоз клеток сетчатки, а его ежедневное потребление не менее 1800 МЕ способно улучшить в ней микроциркуляцию крови [43]. Несмотря на очевидную связь между витамином D и ДР, клинические исследования, которые доказали эффективность добавок витамина D при лечении ДР, точные патофизиологические механизмы, лежащие в ее основе, недостаточно изучены. Поэтому, необходимы дальнейшие исследования, чтобы получить более глубокое понимание этой взаимосвязи и определить, действительно ли прием витамина D эффективен в профилактике и лечении больных с ДР.

Витамин А является предшественником синтеза родопсина. Его дефицит снижает уровни фактора роста нервов (NGF) и нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), которые обычно защищают сетчатку от повреждений, вызванных окислительным стрессом. Пополнение запасов витамина А восстанавливает NGF и

BDNF в мозге и сетчатке. Исследования показали, что уровни ретиноидов в сыворотке крови ниже у животных с диабетом, а однократная внутрибрюшинная инъекция изомеров 9-цис-ретиноевой кислоты сетчатки может улучшить зрительную функцию за счет уменьшения апоптоза и окислительного стресса при ДР. Malechka VV. et al. описали корреляционную связь между высоким потреблением 9-цис-ретиноевой кислоты сетчатки с пищей и снижением риска развития ДР [44].

Существенное влияние на зрительные, нервные и сосудистые функции оказывают витамины группы В (B_1 , B_2 , B_3 , B_5 , B_6 , фолиевая кислота и B_{12}), а их недостаточность является одной из причин многих хронических заболеваний. У пациентов с СД концентрации витамина В в сыворотке ниже, возможно, из-за более высокого почечного клиренса и более низкого уровня их тубулярной реабсорбции. В экспериментальном исследовании Reddy SS et al. диета с добавлением витамина B_{12} предотвращала истончение сетчатки, апоптоз, диабетический глиоз и сверхэкспрессию VEGF и HIF1 α у крыс с ДР. Уровни витаминов B_1 , B_6 , B_{12} и фолиевой кислоты в плазме были ниже у экспериментальных животных с диабетом по сравнению с контрольной группой [45]. Водорастворимый витамин С (аскорбиновая кислота) необходим для регенерации других антиоксидантов, таких как витамин Е и глутатион. Его пероральный прием снижает уровень артериального давления, уменьшая дисфункцию капиллярного эндотелия. У пациентов с ПДР концентрация аскорбата в стекловидном теле в 10 раз меньше, что увеличивает риск развития ДМО [46]. В ретроспективном обзоре 479 пациентов с НПДР анализировали прием статинов и витамина С. Значительно реже наблюдался ДМО ($p=0,07$) и гемофтальм ($p=0,018$) у пациентов, принимавших статины, по сравнению с теми, кто ранее их не принимал. Результаты данного исследования позволили авторам сделать вывод, что потребление витамина С со статинами снижает прогрессирование НПДР дозозависимым образом эффективнее, чем изолированный прием только статинов [47]. В клиническом исследовании с участием больных СД более низкий риск развития ДР коррелировал с более высокими уровнями содержания витамина С в сыворотке крови; более того, у пациентов с ДР уровень витамина С был ниже по сравнению с контрольной группой [48].

Первичная и вторичная профилактика ДР должна включать адекватный контроль гликемии, артериального давления и липидов сыворотки крови, но не только за счет фармакологического лечения, а, прежде всего, путем пропаганды здорового образа жизни, изменения пищевых привычек и увеличения физической активности. Не-

сомненно, здоровый образ жизни, рациональное питание, способны предотвратить возникновение и прогрессирование хронических заболеваний, ДР не является исключением. Влияние средиземноморской диеты (СЗД), признанной одной из самых здоровых моделей питания, доступных при ДР, была описана в исследовании Bryl et al. Она характеризуется в основном потреблением рыбы, морепродуктов и продуктов растительного происхождения: фруктов, овощей, цельнозернового хлеба, бобовых, орехов. Оливковое масло является основным источником жира. СЗД предполагает употребление молочных продуктов, преимущественно сыра и йогурта, ежедневно в умеренных количествах, красного мяса – иногда, вина – ежедневно во время еды. Авторы обобщили и представили данные о влиянии СЗД на течение СД 2-го типа, потенциальных механизмах и защитном действии некоторых компонентов этой диеты на развитие ДР [49]. В проспективном шестилетнем исследовании, включившем более 3600 человек, было показано, что высокая приверженность к СЗД, наряду с высоким потреблением оливкового масла первого отжима, снизило риск ДР на 40%. Diaz-Lopez et al. считают, что добавление в питание оливкового масла с преимущественно высоким содержания мононенасыщенной олеиновой, а также полиненасыщенной линолевой (до 21%) и насыщенной пальмитиновой (до 20%) жирных кислот способно снизить уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности. Наличие в оливковом масле полифенолов и витаминов К и Е приводило к снижению окислительного стресса, воспаления и резистентности к инсулину. По данным клинического исследования PREDIMED, СЗД, обогащенная оливковым маслом, приводила к снижению развития ДР на 60% у пациентов с СД 2-го типа в сравнении с 37% при употреблении СЗД, обогащенной орехами [49]. В орехах, особенно арахисе, содержится ресвератрол – полифенольный фитоалексин, производное транс-стильбена, который оказывает противовоспалительное, антиоксидантное, нейропротекторное, противоканцерогенное, антигликационное действие за счет модулирования внутриклеточных ферментов, таких как киназы, липоксигеназы, циклооксигеназы и антиоксиданты. Применение ресвератрола подавляет повышенную капиллярную проницаемость, потерю перицитов, регулирует уровень белка VEGF в сетчатке. В экспериментальном исследовании было показано, что обработанные ресвератролом клетки ретинального пигментного эпителия дозозависимо подавляли секрецию VEGF, TGF- β 1, циклооксигеназы-2, IL-6 и IL-8 [50]. Ресвератрол, помимо орехов, содержится в кожуре винограда и других фруктов, какао, вине.

У пациентов с СД 2-го типа потребление не менее 500 мг/день длинноцепочечных ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, легко получаемых из двух порций жирной рыбы в неделю, коррелирует с 60%-ным снижением риска развития ДР [51]. Так, например, в Японии заболеваемость и скорость прогрессирования ДР значительно ниже, чем в западных странах, что связывают с более чем пятикратным превышением потребления в пищу рыбы [52]. Высокое содержание в фруктах и овощах, являющихся основой СЗД, флавоноидов приводило к снижению риска развития ДР за счет ингибирования молекулярных путей, участвующих в ее развитии. Потребление фруктов, эквивалентного примерно 173,2 г в день (например, большое яблоко или два банана), было связано с более чем 50% снижением риска ДР по сравнению с людьми, которые потребляли менее 53,2 г фруктов в день. Низкое потребление клетчатки коррелировало с 41% увеличением развития ДР у пациентов с СД 2-го типа по сравнению с пациентами с СД 2-го типа, более приверженными диете с высоким содержанием клетчатки [53].

По мнению Rondanelli M., et al. идеальной пищевой пирамидой для профилактики и поддержки лечения ДР является ежедневное потребление 3-х порций зерновых с низким гликемическим индексом, 5 порций (каждая порция: ≥ 200 г/день) фруктов и овощей, оливкового масла первого отжима (почти 20 мг/день по содержанию витамина Е и полифенолов), орехов или масличных семян (20–30 г/день по содержанию цинка $\geq 15,8$ мг/день); еженедельно: рыба (4 порции, по содержанию омега-3, эйкозапентаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты – 0,35–1,4 г/день), белое мясо (3 порции по содержанию витамина В₁₂), бобовые (2 порции по содержанию растительных белков), яйца (2 порции по содержанию лютеина/зеаксантина), легкие сыры (2 порции по содержанию витамина В₆) и почти 3–4 раза в неделю микрозелень и специи (шафран и куркумин). Если ежедневные потребности не могут быть удовлетворены с помощью диеты, то авторы предлагают использовать персонализированные добавки, например, омега-3 и L-метилфолата [54].

Известно, что низкий уровень физической активности (ФА) является независимым предиктором смертности от всех причин у пациентов с СД 2-го типа. В контексте рассматриваемой патологии известно, что увеличение ФА снижает риск развития ДР. Kuwata H. et al. в крупномасштабном проспективном исследовании по оценке влияния ФА на развитие ДР у пациентов с СД 2-го типа, включавшее 1814 пациентов, показали, что более высокие уровни ФА, оцениваемой посредством короткой версии Международного опросника по ФА (IPAQ), были независимо связаны с более низ-

кой частотой ДР у пациентов с СД 2 типа [55]. Риск прогрессирования ДР может быть снижен на 40%, если ФА составляет не менее 30 минут ежедневно в течение пяти дней в неделю [56]. Систематический обзор 125 рандомизированных исследований, в которых оценивалось влияние ФА на изменение уровня глюкозы натощак и HbA1c при ограничении анализа субъектами с СД 2-го типа и преддиабетом (56 исследований) показал, что среднее изменение глюкозы натощак составило – 4,71 мг/дл (95% ДИ – 7,42; – 2,01). Увеличение ФА на 100 мин в неделю было связано со средним изменением HbA1c, что составило – 0,16% (95% ДИ – 0,21; – 0,11) [57]. Проведенный метаанализ позволил предположить, что вероятным механизмом воздействия ФА на развитие ДР является улучшение гликемического контроля. Увеличение массы скелетных мышц – резервуара глюкозы, за счет регулярной физической нагрузки, особенно силового характера, приводит к мощной стимуляции усвоения глюкозы, повышению их окислительной способности и чувствительности к инсулину [58].

Помимо этого, известно, что при занятиях ФА увеличивается уровень 25-гидроксивитамина D, снижение которого в сыворотке крови связано с повышенным риском макрососудистых и микрососудистых событий, включая ДР. ФА способна модулировать окислительный стресс. Исследования на животных моделях показали, что физические упражнения снижают окислительный стресс в сетчатке мышей с ДР [59].

Таким образом, течение СД 2-го типа характеризуется высоким риском развития ДР, существенно ухудшающей качество жизни пациентов из-за значительного снижения зрения, вплоть до слепоты и инвалидизации. Для улучшения долгосрочных результатов пациентов с ДР крайне важно раннее целенаправленное управление модифицируемыми факторами риска, такими, как высокие уровни HbA1c, липидов крови, артериального давления с достижением их целевых значений. Индивидуальные терапевтические стратегии, позволяющие воздействовать на патологический процесс до того, как произойдет потеря зрения, связанная с ДР, включают медикаментозное лечение, лазерное лечение, интравитреальные инъекции и витрэктомию. Наряду с общепринятыми подходами стремительно развиваются инновационные направления такие, как генно-инженерная биологическая терапия, применение антагонистов HIF-1 (даунорубицин и доксорубицин), сенолитических лекарственных средств (дазатиниб и кверцетин, фисетин и UBX-1325, ингибитор проапоптотического белка BCL-xL), агонистов альфа-рецепторов (фенофибрат, пемафибрат и 7-хлор-8-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновая

кислота), микроРНК, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2, антиангиогенных агентов (скваламин). В области противовоспалительной терапии – ингибиторов интерлейкина-6, ингибиторов рецепторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб) и ингибиторов интегрина (люминат). В качестве дополнительного инструмента в лечении СД и профилактике ДР применение микробиологических агентов – пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и постбиотиков. А также новых лазерных методов – сканирующих лазеров. Однако, в парадигме современной медицины, без вовлеченности пациента, даже при внедрении современной терапии, цели лечения диабета достигнуты не будут, поэтому неотъемлемой частью лечения всех пациентов с ДР является изменение образа жизни – рациональное питание, адекватная физическая активность, оптимальное время и качество сна, избегание стрессовых ситуаций, поддержание микробиома кишечника. Развитие современных методов лечения, персонализированные стратегии их применения и приверженность лечению – основа улучшения долгосрочных результатов и качества жизни у больных ДР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нероев В. В., Зайцева О. В., Михайлова Л. А. Распространенность диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным федеральной статистики. *Российский офтальмологический журнал*. 2023;16(3):7-11. doi:10.21516/2072-0076-2023-16-3-7-11
2. Мартусевич Я. А., Кобякова О. С., Люцко В. В. Диабетическая ретинопатия и её социальная значимость (обзор литературы). *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2023;3:877-902. doi:10.24412/2312-2935-2023-3-877-902.
3. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Zimmet P., Alberti K. G., Shaw J. *Nature*. 2001;414:782-787. doi:10.1038/414782a.
4. Hong Sun, Pouya Saeedi, Suvi Karuranga, Moritz Pinkepank, Katherine Ogurtsova, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119. doi:10.1016/j.diabres.2021.109119.
5. WHO Global Report on Diabetes: A Summary. 2023. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>. (Accessed on 15.03.2025).
6. Dhadse R., Yadav D., Thakur L., Chavan S., Padhiyar R., Karatela S., Mulkalwar A. Clinical Profile, Risk Factors, and Complications in Young-Onset Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2024;16(9):684-97. doi:10.7759/cureus.68497.
7. Fung T. H., Patel B., Wilmot E. G., Amoaku W. M. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin. Med.* 2022;22(2):112-116. doi:10.7861/clinmed.2021-0792.
8. Tan T. E., Wong T. Y. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1077669. doi:10.3389/fendo.2022.1077669.
9. Teo Z. L., Tham Y. C., Yu M., Chee M. L., Rim T. H., Cheung N., et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: Systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021;128(11):1580-91. doi:10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
10. Dhadse R., Yadav D., Thakur L., Chavan S., Padhiyar R., Karatela S., Mulkalwar A. Clinical Profile, Risk Factors, and Complications in Young-Onset Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2024;3;16(9):e68497. doi:10.7759/cureus.68497.
11. Diabetes Control and Complications Trial Research Group The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995;44:968-983. doi:10.2337/diab.44.8.968.
12. World Health Organization. Diabetic Retinopathy Screening: A Short Guide. Increase Effectiveness, Maximize Benefits and Minimize Harm; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020. URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289055321>. (Accessed on 15.03.2025).
13. Diabetic Retinopathy Guidelines. The Royal College of Ophthalmologists. URL: <https://www.rcophth.ac.uk/resources-listing/diabetic-retinopathy-guidelines/>. (Accessed on 15.03.2025).
14. Zayed M. G., Karsan W., Peto T., Saravanan P., Virgili G., Preiss D. Diabetic Retinopathy and Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2024;142(3):199-207. doi:10.1001/jamaophthalmol.2023.6435.
15. Каялиева Э. З., Халилова С. Р., Калиберденко В. Б. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения диабетической ретинопатии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(4):615-22. doi:10.47407/kr2024.5.4.00415.
16. Moshfeghi A. A., Khurana R. N., Moini H., Sherman S., Reed K., Boucher N., Rahimy E. Impact of anti-VEGF treatment on development of proliferative diabetic retinopathy in routine clinical practice. *BMC Ophthalmol*. 2024;24(1):229. doi:10.1186/s12886-024-03491-w.
17. Liu Y., Wu N. Progress of Nanotechnology in Diabetic Retinopathy Treatment. *Int J Nanomedicine*. 2021;16:1391-1403. doi:10.2147/IJN.S294807.

18. Crespo-Garcia S., Tsuruda P. R., Dejda A., Ryan R. D., Fournier F., Chaney S. Y. et al. Pathological angiogenesis in retinopathy engages cellular senescence and is amenable to therapeutic elimination via BCL-xL inhibition. *Cell Metab.* 2021;33:818-832.e7. doi:10.1016/j.cmet.2021.01.011.
19. Hassan J. W., Bhatwadekar A. D. Senolytics in the treatment of diabetic retinopathy. *Front Pharmacol.* 2022;13:896907. doi:10.3389/fphar.2022.896907.
20. Tomita Y., Lee D., Miwa Y., Jiang X., Ohta M., Tsubota K., et al. Pemafibrate protects against retinal dysfunction in a murine model of diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci.* 2020;21:6243. doi:10.3390/ijms21176243.
21. Busch C., Fraser-Bell S., Igllicki M., et al. Real-world outcomes of non-responding diabetic macular edema treated with continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant: 2-year results. *Acta Diabetol* 2019;56:1341-50. doi:10.1007/s00592-019-01416-4.
22. Smit-McBride Z., Morse L. S. MicroRNA and diabetic retinopathy-biomarkers and novel therapeutics. *Ann Transl Med.* 2021;9(15):1280. doi:10.21037/atm-20-5189.
23. Gong Q., Zhang R., Wei F., Fang J., Zhang J., Sun J. et al. SGLT2 inhibitor-empagliflozin treatment ameliorates diabetic retinopathy manifestations and exerts protective effects associated with augmenting branched chain amino acids catabolism and transportation in db/db mice. *Biomed Pharmacother.* 2022;152:113222. doi:10.1016/j.biopha.2022.113222.
24. Sinclair S. H., Schwartz S. Diabetic retinopathy: New concepts of screening, monitoring, and interventions. *Surv. Ophthalmol.* 2024;69:882-892. doi: 10.1016/j.survophthal.2024.07.001.
25. Исхакова А. Г., Тороповский А. Н., Павлова О. Н., Гуленко О. Н., Комарова М. В., Балкар С. Ш., Варфоломеева Л. Г., Девяткин А. А. Оценка взаимосвязи прогрессирования диабетической ретинопатии с генотипами полиморфных генов у пациентов без предварительного диагноза «диабетическая ретинопатия». *Вестник новых медицинских технологий.* 2023;17(2):116-123. doi:10.24412/2075-4094-2023-2-3-3023-2-3-3.
26. Wang Z., Zhang N., Lin P., Xing Y., Yang N. Recent advances in the treatment and delivery system of diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1347864. doi:10.3389/fendo.2024.1347864.
27. Zhang X., Das S. K., Passi S. F., Uehara H., Bohner A., Chen M. et al. AAV2 delivery of Flt23k intraceptors inhibits murine choroidal neovascularization. *Mol Ther.* 2015;23:226-34. doi:10.1038/mt.2014.199.
28. Rakoczy E. P., Magno A. L., Lai C. M., Pierce C. M., Degli-Esposti M. A., Blumenkranz M. S. et al. Three-year follow-up of phase 1 and 2a rAAV.sFLT-1 subretinal gene therapy trials for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2019;204:113-23. doi: 10.1016/j.ajo.2019.03.006.
29. Tu L., Wang J. H., Barathi V. A., Prea S. M., He Z., Lee J. H. et al. AAV-mediated gene delivery of the calreticulin anti-angiogenic domain inhibits ocular neovascularization. *Angiogenesis.* 2018;21:95-109. doi:10.1007/s10456-017-9591-4.
30. Jiang J., Xia X. B., Xu H. Z., Xiong Y., Song W. T., Xiong S. Q., et al. Inhibition of retinal neovascularization by gene transfer of small interfering RNA targeting HIF-1 α and VEGF. *J Cell Physiol.* 2009;218:66-74. doi:10.1002/jcp.21566.
31. Ao H., Liu B., Li H., Lu L. Egr1 mediates retinal vascular dysfunction in diabetes mellitus via promoting p53 transcription. *J Cell Mol Med.* 2019;23:3345-56. doi:10.1111/jcmm.14225.
32. Rowe L. W., Ciulla T. A. Gene Therapy for Non-Hereditary Retinal Disease: Age-Related Macular Degeneration, Diabetic Retinopathy, and Beyond. *Genes (Basel).* 2024;15(6):720. doi:10.3390/genes15060720.
33. Bohley M., Dillinger A. E., Braunger B. M., Tamm E. R., Goepferich A. Intravenous injection of cyclosporin A loaded lipid nanocapsules fights inflammation and immune system activation in a mouse model of diabetic retinopathy. *Drug Deliv Transl Res.* 2023;13(11):2807-18. doi:10.1007/s13346-023-01350-7.
34. Liu K., Zou J., Fan H., Hu H., You Z. Causal effects of gut microbiota on diabetic retinopathy: a Mendelian randomization study. *Front. Immunol.* 2022;13:930318. doi:10.3389/fimmu.2022.930318.
35. Suh S. H., Choe K., Hong S. P., Jeong S. H., Mäkinen T., Kim K. S. et al. Gut microbiota regulates lacteal integrity by inducing VEGF-C in intestinal villus macrophages. *EMBO Rep.* 2019;20(4):e46927. doi:10.15252/embr.201846927.
36. Beli E., Yan Y., Moldovan L., Vieira C. P., Gao R., Duan Y., et al. Restructuring of the Gut Microbiome by Intermittent Fasting Prevents Retinopathy and Prolongs Survival in db/db Mice. *Diabetes.* 2018;67(9):1867-1879. doi:10.2337/db18-0158.
37. Das T., Jayasudha R., Chakravarthy S., Prashanthi G.S. et al. Alterations in the gut bacterial microbiome in people with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Sci Rep.* 2021;11(1):2738. doi:10.1038/s41598-021-82538-0.
38. Xue L., Huang L., Tian Y., Cao X., Song Y. Trimethylamine-N-oxide promotes high-glucose-induced dysfunction and NLRP3 Inflammasome activation in retinal microvascular

- endothelial cells. *J. Ophthalmol.* 2023;1:8224752. doi:10.1155/2023/8224752.
39. Khan R., Sharma A., Ravikumar R., Parekh A., Srinivasan R., George R. J., Raman R. Association between gut microbial abundance and sight-threatening diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(7):19. doi:10.1167/iov.62.7.19.
40. Huang Y., Wang Z., Ye B., Ma J. H., Ji S., Sheng W. et al. Sodium butyrate ameliorates diabetic retinopathy in mice via the regulation of gut microbiota and related short-chain fatty acids. *J. Transl.* 2023;21:451. doi:10.1186/s12967-023-04259-4.
41. Balaguer F., Enrique M., Llopis S., Barrena M., Navarro V., Álvarez B., et al. Lipoteichoic acid from *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BPL1: a novel postbiotic that reduces fat deposition via IGF-1 pathway. *Microb. Biotechnol.* 2022;15:805-816. doi:10.1111/1751-7915.13769.
42. Xiong R., Yuan Y., Zhu Z., Wu Y., Ha J., Han X., Wang W., He M. Micronutrients and Diabetic Retinopathy: Evidence From The National Health and Nutrition Examination Survey and a Meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2022;238:141-156. doi:10.1016/j.ajo.2022.01.005.
43. Mrugacz M., Pieńczykowska K., Bryl A. The Role of Vitamin D3 in Ocular Diseases. *Nutrients.* 2024;16(12):1878. doi:10.3390/nu16121878.
44. Malechka V. V., Chen J., Cheng R., Ma J. X., Moiseyev G. The Single Administration of a Chromophore Alleviates Neural Defects in Diabetic Retinopathy. *Am J Pathol.* 2020;190(7):1505-1512. doi:10.1016/j.ajpath.2020.03.009.
45. Reddy S. S., Prabhakar Y. K., Kumar C. U., Reddy P. Y., Reddy G. B. Effect of vitamin B12 supplementation on retinal lesions in diabetic rats. *Mol Vis.* 2020;26:311-325.
46. Ruamviboonsuk V., Grzybowski A. The Roles of Vitamins in Diabetic Retinopathy: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2022;11(21):6490. doi:10.3390/jcm11216490.
47. Gurreri A., Pazzaglia A., Schiavi C. Role of Statins and Ascorbic Acid in the Natural History of Diabetic Retinopathy: A New, Affordable Therapy? *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2019;50(5):23-S27. doi:10.3928/23258160-20190108-06.
48. Xiong R., Yuan Y., Zhu Z., Wu Y., Ha J., Han X., Wang W., He M. Micronutrients and Diabetic Retinopathy: Evidence From The National Health and Nutrition Examination Survey and a Meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2022;238:141-156. doi:10.1016/j.ajo.2022.01.005.
49. Bryl A., Mrugacz M., Falkowski M., Zorena K. A Mediterranean Diet May Be Protective in the Development of Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):11145. doi:10.3390/ijms241311145.
50. Losso J. N., Truax R. E., Richard G. Trans-resveratrol inhibits hyperglycemia-induced inflammation and connexin downregulation in retinal pigment epithelial cells. *J. Agric. Food Chem.* 2010;58:8246-8252. doi:10.1021/jf1012067.
51. Sala-Vila A., Díaz-López A., Valls-Pedret C., Cofan M., Garcia-Layana A., Lamuela-Raventos R. M. et al. Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) Investigators. JAMA Ophthalmol. 2016;134:1142-1149. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.2906.
52. Kawasaki R., Tanaka S., Tanaka S., Yamamoto T., Sone H., Ohashi Y., Akanuma Y., Yamada N., Yamashita H., Japan Diabetes Complications Study Group. Incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese adults with type 2 diabetes: 8 year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) Diabetologia. 2011;54:2288-2294. doi:10.1007/s00125-011-2199-0.
53. Dow C., Mancini F., Rajaobelina K., Boutron-Ruault M.C., Balkau B., Bonnet F., Fagherazzi G. Diet and risk of diabetic retinopathy: A systematic review. *Eur. J. Epidemiol.* 2018;33:141-156. doi:10.1007/s10654-017-0338-8.
54. Rondanelli M., Gasparri C., Riva A., Petrangolini G., Barrile G. C., Cavioni A., Razza C., Tartara A., Perna S. Diet and ideal food pyramid to prevent or support the treatment of diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, and cataracts. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1168560. doi:10.3389/fmed.2023.1168560.
55. Kuwata H., Okamura S., Hayashino Y., Tsujii S., Ishii H., Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group. Higher levels of physical activity are independently associated with a lower incidence of diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study, Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT15) PLoS ONE. 2017;12:e0172890. doi:10.1371/journal.pone.0172890.
56. Dirani M., Crowston J., van Wijngaarden P. Physical inactivity as a risk factor for diabetic retinopathy? A review. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2014;42:574-581. doi:10.1111/ceo.12306.
57. Boniol M., Dragomir M., Autier P., Boyle P. Physical activity and change in fasting glucose and HbA1c: a quantitative meta-analysis of randomized trials. *Acta Diabetol.* 2017;54:983-91. doi:10.1007/s00592-017-1037-3.
58. Irvine C., Taylor N. F. Progressive resistance exercise improves glycaemic control in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Austral J Physiother.* 2009;55:237-46. doi:10.1016/S0004-9514(09)70003-0.
59. Allen R. S., Hanif A. M., Gogniat M. A., Prall B. C., Haider R., Aung M. H. et al. TrkB

signalling pathway mediates the protective effects of exercise in the diabetic rat retina. *Eur J Neurosci.* 2018;47(10):1254-1265. doi:10.1111/ejn.13909.

REFERENCES

1. Neroev V. V., Zaytseva O. V., Mikhailova L.A. Diabetic retinopathy prevalence in the Russian Federation according to all-Russia statistics. *Russian ophthalmological journal.* 2023;16 (3):7-11 (In Russ.). doi:10.21516/2072-0076-2023-16-3-7-11
2. Martusevich I.A., Kobyakova O.S., Liutsko V.V., Diabetic retinopathy and its social significance (literature review). *Scientific journal «Current problems of health care and medical statistics».* – 2023;3:877-902. doi 10.24412/2312-2935-2023-3-877-902. (In Russ.). URL: <http://healthproblem.ru/magazines?textEn=1127>. (Accessed on 15.03.2025).
3. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Zimmet P., Alberti K. G., Shaw J. *Nature.* 2001;414:782-787. doi:10.1038/414782a.
4. Hong Sun, Pouya Saeedi, Suvi Karuranga, Moritz Pinkepank, Katherine Ogurtsova, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. doi:10.1016/j.diabres.2021.109119.
5. WHO Global Report on Diabetes: A Summary. 2023. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>. (Accessed on 15.03.2025).
6. Dhadse R., Yadav D., Thakur L., Chavan S., Padhiyar R., Karatela S., Mulkalwar A. Clinical Profile, Risk Factors, and Complications in Young-Onset Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2024;16(9):684-97. doi:10.7759/cureus.68497.
7. Fung T. H., Patel B., Wilmot E. G., Amoaku W. M. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin. Med.* 2022;22(2):112-116. doi:10.7861/clinmed.2021-0792.
8. Tan T. E., Wong T. Y. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1077669. doi: 10.3389/fendo.2022.1077669.
9. Teo Z. L., Tham Y. C., Yu M., Chee M. L., Rim T. H., Cheung N., et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: Systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2021;128(11):1580-91. doi:10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
10. Dhadse R., Yadav D., Thakur L., Chavan S., Padhiyar R., Karatela S., Mulkalwar A. Clinical Profile, Risk Factors, and Complications in Young-Onset Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2024;3;16(9):e68497. doi:10.7759/cureus.68497.
11. Diabetes Control and Complications Trial Research Group The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes.* 1995;44:968-983. doi:10.2337/diab.44.8.968.
12. World Health Organization. Diabetic Retinopathy Screening: A Short Guide. Increase Effectiveness, Maximize Benefits and Minimize Harm; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020. URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289055321>. (Accessed on 15.03.2025).
13. Diabetic Retinopathy Guidelines. The Royal College of Ophthalmologists. URL: <https://www.rcophth.ac.uk/resources-listing/diabetic-retinopathy-guidelines/>. (Accessed on 15.03.2025).
14. Zayed M. G., Karsan W., Peto T., Saravanan P., Virgili G., Preiss D. Diabetic Retinopathy and Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2024;142(3):199-207. doi:10.1001/jamaophthalmol.2023.6435.
15. Kayaliev E.Z., Khalilova S.R., Kaliberdenko V.B. Modern aspects of the pathogenesis, diagnosis and treatment of diabetic retinopathy. *Clinical review for general practice.* 2024;5(4):15-22 (In Russ.). doi:10.47407/kr2024.5.4.00415.
16. Moshfeghi A. A., Khurana R. N., Moini H., Sherman S., Reed K., Boucher N., Rahimy E. Impact of anti-VEGF treatment on development of proliferative diabetic retinopathy in routine clinical practice. *BMC Ophthalmol.* 2024;24(1):229. doi:10.1186/s12886-024-03491-w.
17. Liu Y., Wu N. Progress of Nanotechnology in Diabetic Retinopathy Treatment. *Int J Nanomedicine.* 2021;16:1391-1403. doi:10.2147/IJN.S294807.
18. Crespo-Garcia S., Tsuruda P. R., Dejda A., Ryan R. D., Fournier F., Chaney S. Y. et al. Pathological angiogenesis in retinopathy engages cellular senescence and is amenable to therapeutic elimination via BCL-xL inhibition. *Cell Metab.* 2021;33:818-832.e7. doi:10.1016/j.cmet.2021.01.011.
19. Hassan J. W., Bhatwadekar A. D. Senolytics in the treatment of diabetic retinopathy. *Front Pharmacol.* 2022;13:896907. doi:10.3389/fphar.2022.896907.
20. Tomita Y., Lee D., Miwa Y., Jiang X., Ohta M., Tsubota K., et al. Pemafibrate protects against retinal dysfunction in a murine model of diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci.* 2020;21:6243. doi:10.3390/ijms21176243.
21. Busch C., Fraser-Bell S., Igllicki M., et al. Real-world outcomes of non-responding diabetic macular edema treated with continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant: 2-year results. *Acta Diabetol* 2019;56:1341-50. doi:10.1007/s00592-019-01416-4.
22. Smit-McBride Z., Morse L. S. MicroRNA and diabetic retinopathy-biomarkers and novel

- therapeutics. *Ann Transl Med.* 2021;9(15):1280. doi:10.21037/atm-20-5189.
23. Gong Q., Zhang R, Wei F., Fang J., Zhang J., Sun J. et al. SGLT2 inhibitor-empagliflozin treatment ameliorates diabetic retinopathy manifestations and exerts protective effects associated with augmenting branched chain amino acids catabolism and transportation in db/db mice. *Biomed Pharmacother.* 2022;152:113222. doi:10.1016/j.biopha.2022.113222.
24. Sinclair S. H., Schwartz S. Diabetic retinopathy: New concepts of screening, monitoring, and interventions. *Surv. Ophthalmol.* 2024;69:882-892. doi:10.1016/j.survophthal.2024.07.001.
25. Ishakova AG, Toropovskij AN, Pavlova ON, Gulenko ON, Komarova MV, Balkar SSh. et al. Evaluation of the relationship of the progression of diabetic retinopathy with genotypes of polymorphic genes in patients without preliminary diagnosis of «diabetic retinopathy». *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2023;2:116-123. (in Russ.). doi:10.24412/2075-4094-2023-2-3-3.
26. Wang Z., Zhang N., Lin P., Xing Y., Yang N. Recent advances in the treatment and delivery system of diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1347864. doi:10.3389/fendo.2024.1347864.
27. Zhang X., Das S. K., Passi S. F., Uehara H., Bohner A., Chen M. et al. AAV2 delivery of Flt23k intraceptors inhibits murine choroidal neovascularization. *Mol Ther.* 2015;23:226-34. doi:10.1038/mt.2014.199.
28. Rakoczy E. P., Magno A. L., Lai C. M., Pierce C. M., Degli-Esposti M. A., Blumenkranz M. S. et al. Three-year follow-up of phase 1 and 2a rAAV. sFLT-1 subretinal gene therapy trials for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2019;204:113-23. doi:10.1016/j.ajo.2019.03.006.
29. Tu L., Wang J. H., Barathi V. A., Prea S. M., He Z., Lee J. H. et al. AAV-mediated gene delivery of the calreticulin anti-angiogenic domain inhibits ocular neovascularization. *Angiogenesis.* 2018;21:95-109. doi:10.1007/s10456-017-9591-4.
30. Jiang J., Xia X. B., Xu H. Z., Xiong Y., Song W. T., Xiong S. Q., et al. Inhibition of retinal neovascularization by gene transfer of small interfering RNA targeting HIF-1 α and VEGF. *J Cell Physiol.* 2009;218:66-74. doi: 10.1002/jcp.21566.
31. Ao H., Liu B., Li H., Lu L. Egr1 mediates retinal vascular dysfunction in diabetes mellitus via promoting p53 transcription. *J Cell Mol Med.* 2019;23:3345-56. doi:10.1111/jcmm.14225.
32. Rowe L. W., Ciulla T. A. Gene Therapy for Non-Hereditary Retinal Disease: Age-Related Macular Degeneration, Diabetic Retinopathy, and Beyond. *Genes (Basel).* 2024;15(6):720. doi:10.3390/genes15060720.
33. Bohley M., Dillinger A. E., Braunger B. M., Tamm E. R., Goepferich A. Intravenous injection of cyclosporin A loaded lipid nanocapsules fights inflammation and immune system activation in a mouse model of diabetic retinopathy. *Drug Deliv Transl Res.* 2023;13(11):2807-18. doi:10.1007/s13346-023-01350-7.
34. Liu K., Zou J., Fan H., Hu H., You Z. Causal effects of gut microbiota on diabetic retinopathy: a Mendelian randomization study. *Front. Immunol.* 2022;13:930318. doi:10.3389/fimmu.2022.930318.
35. Suh S. H., Choe K., Hong S .P. Jeong S. H., Mäkinen T., Kim K. S. et al. Gut microbiota regulates lacteal integrity by inducing VEGF-C in intestinal villus macrophages. *EMBO Rep.* 2019;20(4):e46927. doi:10.15252/embr.201846927.
36. Beli E., Yan Y., Moldovan L., Vieira C. P., Gao R., Duan Y. et al. Restructuring of the Gut Microbiome by Intermittent Fasting Prevents Retinopathy and Prolongs Survival in db/db Mice. *Diabetes.* 2018;67(9):1867-1879. doi:10.2337/db18-0158.
37. Das T., Jayasudha R., Chakravarthy S., Prashanthi G.S. et al. Alterations in the gut bacterial microbiome in people with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Sci Rep.* 2021;11(1):2738. doi:10.1038/s41598-021-82538-0.
38. Xue L., Huang L., Tian Y., Cao X., Song Y. Trimethylamine-N-oxide promotes high-glucose-induced dysfunction and NLRP3 Inflammasome activation in retinal microvascular endothelial cells. *J. Ophthalmol.* 2023;1:8224752. doi:10.1155/2023/8224752.
39. Khan R., Sharma A., Ravikumar R., Parekh A., Srinivasan R., George R. J., Raman R. Association between gut microbial abundance and sight-threatening diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(7):19. doi:10.1167/iovs.62.7.19.
40. Huang Y., Wang Z., Ye B., Ma J. H., Ji S., Sheng W. et al. Sodium butyrate ameliorates diabetic retinopathy in mice via the regulation of gut microbiota and related short-chain fatty acids. *J. Transl.* 2023;21:451. doi:10.1186/s12967-023-04259-4.
41. Balaguer F., Enrique M., Llopis S., Barrena M., Navarro V., Álvarez B., et al. Lipoteichoic acid from *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BPL1: a novel postbiotic that reduces fat deposition via IGF-1 pathway. *Microb. Biotechnol.* 2022;15:805-816. doi:10.1111/1751-7915.13769.
42. Xiong R., Yuan Y., Zhu Z., Wu Y., Ha J., Han X., Wang W., He M. Micronutrients and Diabetic Retinopathy: Evidence From The National Health and Nutrition Examination Survey and a Meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2022;238:141-156. doi:10.1016/j.ajo.2022.01.005.

43. Mrugacz M., Pieńczykowska K., Bryl A. The Role of Vitamin D3 in Ocular Diseases. *Nutrients*. 2024;16(12):1878. doi:10.3390/nu16121878.
44. Malechka V. V., Chen J., Cheng R., Ma J. X., Moiseyev G. The Single Administration of a Chromophore Alleviates Neural Defects in Diabetic Retinopathy. *Am J Pathol*. 2020;190(7):1505-1512. doi:10.1016/j.ajpath.2020.03.009.
45. Reddy S. S., Prabhakar Y. K., Kumar C. U., Reddy P. Y., Reddy G. B. Effect of vitamin B12 supplementation on retinal lesions in diabetic rats. *Mol Vis*. 2020;26:311-325.
46. Ruamviboonsuk V., Grzybowski A. The Roles of Vitamins in Diabetic Retinopathy: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2022;11(21):6490. doi:10.3390/jcm11216490.
47. Gurreri A., Pazzaglia A., Schiavi C. Role of Statins and Ascorbic Acid in the Natural History of Diabetic Retinopathy: A New, Affordable Therapy? *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2019;50(5):23-S27. doi:10.3928/23258160-20190108-06.
48. Xiong R., Yuan Y., Zhu Z., Wu Y., Ha J., Han X., Wang W., He M. Micronutrients and Diabetic Retinopathy: Evidence From The National Health and Nutrition Examination Survey and a Meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2022;238:141-156. doi:10.1016/j.ajo.2022.01.005.
49. Bryl A., Mrugacz M., Falkowski M., Zorena K. A Mediterranean Diet May Be Protective in the Development of Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):11145. doi:10.3390/ijms241311145.
50. Lusso J. N., Truax R. E., Richard G. Trans-resveratrol inhibits hyperglycemia-induced inflammation and connexin downregulation in retinal pigment epithelial cells. *J. Agric. Food Chem*. 2010;58:8246-8252. doi:10.1021/jf1012067.
51. Sala-Vila A., Díaz-López A., Valls-Pedret C., Cofan M., Garcia-Layana A., Lamuela-Raventos R. M. et al. Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) Investigators. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134:1142-1149. doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.2906.
52. Kawasaki R., Tanaka S., Tanaka S., Yamamoto T., Sone H., Ohashi Y., Akanuma Y., Yamada N., Yamashita H., Japan Diabetes Complications Study Group. Incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese adults with type 2 diabetes: 8 year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) *Diabetologia*. 2011;54:2288-2294. doi:10.1007/s00125-011-2199-0.
53. Dow C., Mancini F., Rajaobelina K., Boutron-Ruault M.C., Balkau B., Bonnet F., Fagherazzi G. Diet and risk of diabetic retinopathy: A systematic review. *Eur. J. Epidemiol*. 2018;33:141-156. doi:10.1007/s10654-017-0338-8.
54. Rondanelli M., Gasparri C., Riva A., Petrangolini G., Barrile G. C., Cavioni A., Razza C., Tartara A., Perna S. Diet and ideal food pyramid to prevent or support the treatment of diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, and cataracts. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1168560. doi:10.3389/fmed.2023.1168560.
55. Kuwata H., Okamura S., Hayashino Y., Tsujii S., Ishii H., Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group. Higher levels of physical activity are independently associated with a lower incidence of diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study, Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT15) *PLoS ONE*. 2017;12:e0172890. doi:10.1371/journal.pone.0172890.
56. Dirani M., Crowston J., van Wijngaarden P. Physical inactivity as a risk factor for diabetic retinopathy? A review. *Clin. Exp. Ophthalmol*. 2014;42:574-581. doi:10.1111/ceo.12306.
57. Boniol M., Dragomir M., Autier P., Boyle P. Physical activity and change in fasting glucose and HbA1c: a quantitative meta-analysis of randomized trials. *Acta Diabetol*. 2017;54:983-91. doi:10.1007/s00592-017-1037-3.
58. Irvine C., Taylor N. F. Progressive resistance exercise improves glycaemic control in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Austral J Physiother*. 2009;55:237-46. doi:10.1016/S0004-9514(09)70003-0.
59. Allen R. S., Hanif A. M., Gogniat M. A., Prall B. C., Haider R., Aung M. H. et al. TrkB signalling pathway mediates the protective effects of exercise in the diabetic rat retina. *Eur J Neurosci*. 2018;47(10):1254-1265. doi:10.1111/ejn.13909.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННЫМ БЕСПЛОДИЕМ

Сулима А. Н.¹, Дубровина С. О.²

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, пер. Нахичеванский, д. 29, Ростов-на-Дону, Россия

Для корреспонденции: Сулима Анна Николаевна, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: gsulima@yandex.ru

For correspondence: Sulima Anna Nikolaevna, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: gsulima@yandex.ru

Information about authors:

Sulima A. N., <https://orcid.org/0000-0002-2671-6985>

Dubrovina S. O., <https://orcid.org/0000-0003-2424-2672>

РЕЗЮМЕ

Эндометриоз представляет собой одно из наиболее распространенных и сложных заболеваний, с которым сталкиваются женщины репродуктивного возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения, эндометриоз поражает около 10% женщин репродуктивного возраста, это эквивалентно 190 миллионам женщин по всему миру, что подчеркивает масштабность проблемы и отсутствие тенденции к ее снижению в популяции в последние годы. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие представляет собой одну из наиболее сложных и актуальных проблем в области репродуктивной медицины, затрагивающую значительное количество женщин в репродуктивном возрасте. По данным различных исследований, эндометриоз встречается у 10-15% женщин, страдающих бесплодием, что подчеркивает важность понимания механизмов, связанных с этим заболеванием, и разработки эффективных стратегий его лечения. Актуальность данной работы обусловлена и растущим числом случаев эндометриоза, и его влиянием на репродуктивное здоровье женщин. В условиях современного общества, где вопросы материнства и репродуктивного здоровья становятся все более значимыми, необходимо уделять внимание не только медицинским аспектам, но и психосоциальным факторам, которые могут оказывать влияние на качество жизни пациенток и их эмоциональное состояние. Важно отметить, что эндометриоз не только влияет на физическое здоровье, но и может вызывать значительные психологические и социальные проблемы, что делает комплексный подход к лечению особенно актуальным. В статье описаны современные представления об этиопатогенезе и тактике ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием на основании анализа специальной отечественной и зарубежной литературы, размещенной в электронных библиотеках eLibrary и КиберЛенинка, базе данных медико-биологических публикаций Pubmed.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, диагностика, оперативное лечение, экстракорпоральное оплодотворение, тактика

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY

Sulima A. N., Dubrovina S. O.

SUMMARY

Endometriosis is one of the most common and complex diseases faced by women of reproductive age. According to the World Health Organization, endometriosis affects about 10% of women of reproductive age, which is equivalent to 190 million women worldwide, which underscores the magnitude of the problem and the lack of a downward trend in the population in recent years. Endometriosis-associated infertility is one of the most complex and urgent problems in the field of reproductive medicine, affecting a significant number of women of reproductive age. According to various studies, endometriosis occurs in 10-15% of women suffering from infertility, which underlines the importance of understanding the mechanisms associated with this disease and developing effective treatment strategies. The relevance of this work is due to the growing number of cases of endometriosis and its impact on women's reproductive health. In today's society, where issues of motherhood and reproductive health are becoming increasingly important, it is necessary to pay attention not only to medical aspects, but also to psychosocial factors that can affect the quality of life of patients and their emotional state. It is important to note that endometriosis not only affects physical health, but can also cause significant psychological and social problems, which makes an integrated approach to treatment especially relevant. The article describes modern ideas about the etiopathogenesis and management tactics of patients with endometriosis-associated infertility based on the analysis of special domestic and foreign literature published in the electronic libraries eLibrary and CyberLeninka, the Pubmed database of biomedical publications.

Key words: endometriosis, infertility, diagnosis, surgical treatment, in vitro fertilization, management

Эндометриоз представляет собой сложное и многогранное заболевание, которое затрагивает значительное количество женщин репродуктивного возраста, хотя может встречаться у подростков и менопаузальных женщин, получающих менопаузальную терапию. Пациентки принадлежат к разным этническим и социальным группам. По данным различных исследований, распространенность эндометриоза колеблется от 10% до 15% среди женщин, страдающих бесплодием, и может достигать до 55 – 75% среди тех, кто обращается за помощью в специализированные клиники по лечению бесплодия [1; 2].

Цель настоящего обзора – на основании анализа специальной отечественной и зарубежной литературы представить современные стратегии в лечении эндометриоза, оценить его влияние на репродуктивное здоровье и качество жизни женщин.

В поисковых базах eLIBRARY.ru, КиберЛенинка, Web of Science, Scopus, PubMed/MEDLINE отбирали статьи за период 1995-2025 гг., посвященные тактике ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием по ключевым словам: «эндометриоз», «бесплодие», «диагностика», «оперативное лечение», «экстракорпоральное оплодотворение», «тактика», «endometriosis», «infertility», «diagnosis», «surgical treatment», «in vitro fertilization», «management». Для исключения пропуска подходящих статей методологический фильтр не применялся. Включены полнотекстовые источники и обзоры литературы по изучаемой тематике, исключены статьи, прямо не относящиеся к тематике эндометриоза и эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Чтобы избежать включения в литературный обзор дублирующихся публикаций, в случае обнаружения двух статей одних и тех же авторов, был изучен период исследования каждого автора, и, если даты совпадали, выбирали самую последнюю по дате публикацию.

Эндометриоз и нарушение репродуктивной функции.

Остаются противоречивыми научные гипотезы о том, что эндометриоз приводит к снижению репродуктивной функции или бесплодию. Истинные причины и механизмы развития этого заболевания, несмотря на многолетние исследования, до конца неясны [3, 4]. Однако взаимосвязь между эндометриозом и бесплодием не вызывает сомнений. До конца неясными остаются механизмы формирования бесплодия при эндометриозе. Поэтому эту форму бесплодия принято определять как эндометриоз-ассоциированное, а не как обусловленное эндометриозом. Механизмы, способствующие нарушению репродуктивной функции при эндометриозе, многофакторны и разнообразны [5; 6].

Изучение связи между эндометриозом и бесплодием выявляет несколько ключевых аспектов, относящихся как к анатомическим, так и к функциональным изменениям в организме женщины. Эндометриоидные импланты могут нарушать нормальную анатомию органов репродуктивной системы. Прорастание эндометриоидной ткани в соседние структуры, такие как яичники, маточные трубы, кишечник и другие органы, затрудняет проходимость этих органов. Возникающий вторично спаечный процесс органов малого таза, может приводит к непроходимости маточных труб, что непосредственно влияет на невозможность естественного зачатия. Эндометриоз как перитонеальный фактор бесплодия снижает фертильность женщины от 2 до 10% [3; 6-8].

Кроме анатомических изменений, эндометриоз также вызывает системные воспалительные реакции, что может приводить к нарушению гормонального фона. Цитокины, а также другие молекулы клеточного иммунитета, которые активируются при наличии эндометриоза, могут негативно воздействовать на ооциты и сперматозоиды, снижая шансы на успешное оплодотворение [7; 9].

Эндометриоз оказывает влияние на овуляцию и качество ооцита. Патологические изменения в яичниках, связанные с образованием эндометриоидных кист, могут привести к изменению функциональных характеристик фолликулов, к уменьшению их количества, что отрицательно сказывается на качестве ооцита [10; 11].

Кроме того, эндометриоз ассоциируется с изменениями в иммунной системе, которые могут способствовать развитию воспалительных процессов в малом тазу. Воспаление может оказывать негативное влияние на репродуктивные процессы, включая имплантацию эмбриона, что, в свою очередь, затрудняет наступление беременности. Воспалительные молекулы, выделяемые эндометриоидными тканями, способны изменять внутриматочную среду и воздействовать на рецепторы, отвечающие за имплантацию эмбриона в эндометрий, нарушая его. И эндометриоз, и бесплодие – заболевания, требующие одновременной коррекции в случае их сочетания у пациентки [5; 6; 8].

По данным многих авторов, в последние годы отмечается увеличение распространенности эндометриоза [2; 4; 6]. Однако это может быть следствием более частого применения лапароскопии при диагностике болевых симптомов и выявления при этом более ранних стадий заболевания. По-видимому, связь между распространенностью эндометриоза, возрастом пациентки и симптомами заболевания отсутствует.

В противовес этому доказана прямая взаимосвязь между бесплодием и возрастом: на 5-6

месяце внутриутробного развития у плода женского пола количество фолликулов в яичниках составляет 7 млн., к моменту родов – 2 млн., в пубертатном возрасте — 300 тыс., к возрасту 35 лет не превышает 25 тыс., а к моменту наступления менопаузы, в 50 лет – не более 1 000 [7]. Кроме того, частота наступления беременности в здоровых парах при регулярной половой жизни составляет около 10–15% в месяц и снижается с увеличением возраста партнеров.

Важно отметить, что степень выраженности эндометриоза не всегда коррелирует с тяжестью клинических симптомов или степенью бесплодия. Некоторые женщины с незначительными изменениями могут испытывать серьезные проблемы с зачатием, в то время как другие, с более выраженными изменениями могут успешно забеременеть.

Тактика ведения пациенток при эндометриоз-ассоциированном бесплодии определяется, исходя из следующих аспектов:

- возраст женщины и состояние овариального резерва;
- длительность бесплодия;
- впервые диагностированное заболевание или рецидив;
- форма и степень распространенности эндометриоза (по классификации Американского общества фертильности);
- наличие других дополнительных факторов бесплодия.

Остаются открытыми вопросы влияния эндометриоза на успешность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Большинство исследователей считают, что заболевание отрицательно влияет на различные этапы программы, приводя к: снижению овариального резерва, ухудшению качества ооцитов, снижению частоты оплодотворения яйцеклеток и интенсивности дробления эмбрионов, уменьшению частоты имплантации [12–14].

Прогноз успешности ЭКО при наличии эндометриоза многогранен и зависит от нескольких факторов. Важным аспектом является степень тяжести заболевания. Эндометриоз может быть классифицирован на несколько стадий — от легкой до тяжелой, причем каждая стадия имеет свои характеристики и влияние на функционирование репродуктивной системы. Исследования показывают, что женщины с минимальным или легким эндометриозом имеют более высокие шансы на успех ЭКО по сравнению с пациентками с более тяжелыми формами заболевания [6; 12].

В мировой практике одной из наиболее широко применяемых классификаций стала предложенная в 1979 году Американским обществом фертильности (с 1995 года - Американское общество по репродуктивной медицине, AFS/ASRM)

и пересмотренная в 1996 году [15], которая основана на подсчете общей площади поражения в баллах:

I стадия — минимальный эндометриоз (1-5 баллов);

II стадия — легкий эндометриоз (6-15 баллов);

III стадия — умеренный эндометриоз (16-40 баллов);

IV стадия — тяжелый эндометриоз (более 40 баллов).

Эндометриоз I–II стадии по AFS/ASRM, обычно диагностируется при проведении лапароскопии у пациентки с бесплодием. При регулярном овариально-менструальном цикле, нормальных уровнях гормонов в крови, фертильной сперме мужа проводят лечебно-диагностическую лапароскопию, при которой обнаруживают эндометриозные гетеротопии, соответствующие минимальной или слабой степени распространения по классификации по AFS/ASRM [15]. При наличии других очевидных факторов бесплодия, например патоспермии или внематочной беременности в анамнезе, лапароскопию, как правило, не проводят, поэтому истинная частота распространения малых форм эндометриоза неизвестна.

Клинические проявления малых форм наружного генитального эндометриоза либо отсутствуют, либо незначительны, по которым можно было бы предположить наличие эндометриоза перед оперативным вмешательством. При обнаружении малых форм наружного генитального эндометриоза во время лапароскопии проводят иссечение или коагуляцию всех видимых очагов, оценивают проходимость маточных труб и симультанно проводят гистероскопию с целью оценки и исключения внутриматочной патологии, как дополнительного фактора бесплодия. Оперативная лапароскопия у пациенток с эндометриозом, страдающих бесплодием, позволяет расширить поиск причин бесплодия, выявить сопутствующие нарушения или заболевания (воспаление, спаечный процесс, нарушения проходимости маточных труб) и провести их коррекцию.

Согласно клиническим рекомендациям «Эндометриоз» (2024) пациенткам с эндометриоз-ассоциированным бесплодием при эндометриозе I - II стадии распространенности по AFS/ASRM после операции в случае полного удаления очагов назначать какие-либо виды гормонального лечения не рекомендуется для улучшения спонтанных показателей беременности [16].

Данный аспект касается молодых пациенток до 35 лет, с небольшой длительностью бесплодия в браке (не более 2 лет), нормальными показателями овариального резерва и фертильной спермой мужа при отсутствии каких-либо других факторов бесплодия и гинекологических заболе-

ваний. При отсутствии беременности в течение года после операции при эндометриозе I/II стадии необходимо пациентку направить к врачу репродуктологу для проведения программы ЭКО.

Поздний репродуктивный возраст (старше 35 лет), длительное бесплодие, низкие показатели овариального резерва в сочетании с другими факторами бесплодия при эндометриозе I/II стадии после операции являются показаниями для проведения программы ЭКО с целью более быстрой реализации репродуктивной функции [16].

Оценка состояния пациенток с эндометриозом и бесплодием.

Оценка состояния пациентки с эндометриозом и нарушением репродуктивной функции представляет собой многогранный процесс, который требует внимательного анализа как клинических, так и психологических аспектов. Эндометриоз — это заболевание, связанное с присутствием эндометриозной ткани вне матки, что может вызывать болевые симптомы и оказывать негативное влияние на фертильность [2, 6, 8]. В рамках первого этапа оценки состояния пациентки необходимо проводить детальный сбор анамнеза, который включает в себя информацию о менструальном цикле, длительности бесплодия, наличии сопутствующих заболеваний, а также информацию о предыдущих гинекологических манипуляциях и хирургических вмешательствах.

Следует проводить объективное обследование, включая гинекологическое, которое в ряде случаев позволяет выявить наличие эндометриозных гетеротопий. На более поздних этапах важно использовать методы визуализации, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), которые помогут оценить распространенность заболевания [5; 16; 17].

В рамках оценки состояния пациентки следует уделить особое внимание состоянию других органов репродуктивной системы. Изучение проходимости маточных труб и состояния яичников, возможно, с использованием гистеросальпингографии или лапароскопии, является необходимым шагом. Это позволит не только выявить препятствия для естественного зачатия, но и понять, есть ли необходимость в оперативном вмешательстве или применении вспомогательных репродуктивных технологий [16; 18; 19].

Помимо физического состояния, оценка психологического аспекта также играет важную роль. Женщины с эндометриозом чаще страдают от тревожных расстройств и депрессии, что может усложнить их лечение и дальнейшую репродуктивную стратегию. Необходимо проводить оценку уровня стресса и его воздействия на общее состояние и репродуктивное здоровье. В случае

выявления выраженных психоэмоциональных расстройств, иногда требуется привлечение и проведение консультирования психолога или психотерапевта для помощи в адаптации к текущей ситуации и поддержания ментального здоровья пациентки [20; 21].

Индивидуальный подход в лечении эндометриоза — основа современной стратегии терапии данной патологии. Правильная интерпретация симптомов и степени тяжести эндометриоза помогает в выборе наиболее эффективных вариантов лечения, которые включают как консервативные подходы, так и хирургические методы. Выбор метода лечения также зависит от репродуктивных планов пациентки, состояния ее здоровья и индивидуальных предпочтений.

Важно также учитывать осложнения, которые возникают вследствие развития и распространения этого заболевания, такие как развитие эндометриозных кист с возможным их перекрутом или разрывом, вторичного спаечного процесса и т. д., принимая их во внимание при разработке тактики ведения. Регулярное наблюдение за пациенткой с целью мониторинга ее состояния является обязательным для своевременной корректировки и/или изменения начального плана лечения.

При отсутствии эффекта от консервативной терапии или при наличии показаний к хирургическому лечению целесообразно обсуждать возможные варианты с пациенткой, разъяснив все риски и преимущества каждой методики. Хирургическое вмешательство может улучшать показатель фертильности [16; 18; 19].

С учетом этого важен междисциплинарный подход в ведении пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием с участием врача гинеколога амбулаторного звена, гинеколога-хирурга, репродуктолога, психотерапевта и других специалистов.

Хирургическое лечение при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.

Среди множества аспектов, связанных с эндометриозом и бесплодием, хирургическое вмешательство занимает особое место в комплексном подходе к лечению пациенток. Оно может быть показано в различных клинических ситуациях и зависит от степени тяжести заболевания, состояния репродуктивной системы и наличия сопутствующих факторов.

Основная цель хирургического вмешательства при эндометриозе — удалить патологические очаги и восстановить нормальную анатомию органов. Применение лапароскопии, например, позволяет осуществлять малотравматичное удаление эндометриозных кист и узлов, что значительно уменьшает риск послеоперационных осложнений и способствует более быстрому восстановлению

пациенток. Кроме того, эндоскопические методы позволяют эффективно визуализировать и удалить не только видимые, но и «малые» формы эндометриоза, которые могут не проявлять себя клинически, но тем не менее способны влиять на фертильность [16; 18; 19].

При выборе хирургической техники важно учитывать возраст пациентки, длительность бесплодия и её желание сохранить репродуктивную функцию в будущем. У молодых женщин, планирующих беременность, предпочтителен органосохраняющий подход при оперативном лечении эндометриоза. При осложненных и распространенных формах заболевания у пациентов в перименопаузе, и выполнивших свою репродуктивную функцию, следует рассматривать более радикальные вмешательства [16; 19].

Ключевым моментом в проведении оперативного лечения является правильная оценка объема оперативного вмешательства у каждой конкретной пациентки. Распространенные формы эндометриоза такие как глубокий инфильтративный эндометриоз, требуют многоступенчатого подхода и участия мультидисциплинарной команды, включая хирургов, гинекологов и врачей других специальностей. Успешное удаление эндометриозных очагов значительно повышает шансы на наступление беременности, однако возможны рецидивы, которые требуют дальнейшего наблюдения и, при необходимости, повторного хирургического вмешательства [2; 16; 18].

После хирургического лечения пациентки нуждаются в должном наблюдении, которое включает регулярные ультразвуковые исследования и контроль гормонального профиля [2; 16]. Комплексный подход включает также использование медикаментозной терапии, направленной на уменьшение риска рецидива заболевания, облегчение симптомов и улучшение качества жизни [2; 16; 18; 19].

Важно также подчеркнуть, что хирургическое вмешательство не всегда является необходимым или первым шагом в лечении бесплодия при эндометриозе.

Психологический аспект играет не менее важную роль при хирургическом лечении эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Пациентки испытывают более высокие уровни тревожности и стресса, связанные как с самим диагнозом, так и с предстоящим оперативным вмешательством. Обсуждение возможных результатов, вероятных осложнений и ожиданий помогает снизить уровень тревожности и подготовить пациентку к последующему этапу лечения [21].

Совершенствование техники и инструментов, используемых в хирургии, а также развитие новых методов визуализации значительно улуч-

шили результирующие прогнозы для пациенток с эндометриозом. Применение роботизированных технологий и новейших лапароскопических инструментов помогает выполнять операции с минимальной травмой и улучшает эстетические результаты.

Однако несмотря на достижения хирургии, важно помнить о том, что эндометриоз – это многогранное заболевание, требующее комплексного подхода и тесного взаимодействия разных специалистов. Выстраивание консенсуса между хирургами, репродуктологами и другими специалистами помогает не только повысить шансы на наступление беременности, но и улучшить общее качество жизни пациенток, что является обязательным и важным аспектом любого медицинского вмешательства.

Вспомогательные репродуктивные технологии при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.

Применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) становится все более актуальным для успешной реализации репродуктивной функции у женщин с эндометриозом, так как этот диагноз все чаще становится причиной бесплодия. Изучение связи между эндометриозом и бесплодием включает несколько ключевых моментов, относящихся как к анатомическим, так и к функциональным изменениям в организме женщины [5-8].

Первоначально проводится полное обследование пациентки, включающее оценку состояния овариального резерва, проходимости маточных труб и состояния эндометрия. В зависимости от полученных результатов исследований, возраста пациентки, длительности бесплодия в паре, формы и степени тяжести эндометриоза и особенностей пациентки, составляется индивидуальный план ведения с выбором программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), который включает как внутриматочную инсеминацию (ВМИ), так и проведение программы ЭКО [16].

Внутриматочная инсеминация проводится у молодых пациенток при небольшой длительности бесплодия в паре, в случаях легкой или умеренной степени эндометриоза при сохраненной функции яичников и овариальном резерве, проходимых маточных трубах и фертильной или субфертильной сперме партнера. Такой подход повышает вероятность наступления беременности, особенно в сочетании со стимуляцией овуляции кломифенцитратом или небольшими дозами гонадотропинов. Значимость данного подхода заключается в том, что он менее инвазивен и требует меньших затрат по сравнению с ЭКО [16; 22].

При распространенных формах эндометриоза, его рецидивах, при повторных поражениях яич-

ников, непроходимых маточных трубах, низком овариальном резерве и при длительном бесплодии, а также при неэффективности других методов лечения, таким пациентам с эндометриоз-ассоциированным бесплодием показано проведение программы ЭКО [16; 22; 23].

Ключевым аспектом в успешности процедур является выбор протоколов индукции суперовуляции яичников (ИСО) в программе ЭКО. Анализ современных исследований убедительно демонстрирует, что у молодых пациенток с сохраненными параметрами овариального резерва, предпочтительно использовать протокол ИСО с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) [12; 22; 23].

Следует сказать, что выбор схемы стимуляции должен решаться врачом репродуктологом индивидуально, исходя из конкретной клинической ситуации, возраста пациентки, ее овариального резерва, а также формы и степени распространенности эндометриоза.

При неэффективности программ ЭКО с гомологичными ооцитами, многократными неудачами имплантации (например, при тяжелых формах аденомиоза) возможно проведение программ с использованием донорских ооцитов или суррогатного материнства с целью более эффективного ведения пациенток и повышения шансов на успех [2; 18; 22].

Важным аспектом работы с такими пациентками является их эмоциональная поддержка врачом и предоставление полной информации о всех имеющихся на сегодня возможных вариантах лечения с целью наступления и последующего вынашивания беременности.

Прогнозы успешности программ ЭКО при наличии эндометриоза зависят от множества факторов, включая форму и стадию заболевания, возраст женщины, наличие сопутствующих заболеваний, качество полученных ооцитов и, соответственно, качество полученных эмбрионов. Исследования показывают, что при правильном подходе и индивидуальной стратегии лечения у женщин с эндометриозом, шансы на успешное зачатие и рождение здорового ребенка могут быть достаточно высокими [2; 16; 18; 22; 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндометриоз представляет собой сложное и многогранное заболевание, которое затрагивает не только физическое, но и эмоциональное состояние женщин, страдающих от бесплодия. В данной статье рассмотрены ключевые аспекты, касающиеся эндометриоза и его влияния на репродуктивное здоровье, а также современные подходы к лечению бесплодия, связанного с этим заболеванием. Важно отметить, что эндометриоз

является одной из наиболее распространенных причин бесплодия у женщин, и его диагностика и лечение требуют комплексного подхода, включающего как медицинские, так и психосоциальные аспекты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В., Андреева Е. Н. Эндометриоз и его глобальное влияние на организм женщины. Проблемы репродукции. 2022;28(1):54-56. doi: 10.17116/repro20222801154
2. Адамян Л. В., Кулаков В. И., Андреева Е. Н. Эндометриоз: Руководство для врачей. 2020: 360; URL: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_002950359/ (Дата обращения: 18.04.2025).
3. Saunders P. T. K., Horne A. W. Endometriosis: etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. Cell. 2021;184(11):2807-2824. 184(11):2807-2824. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.041.
4. Ермолова Н. В., Петров Ю. А., Левкович М. А., Савченко А. В., Слесарева К. В. Ведение пациенток с генитальным эндометриозом: новые стратегии. Доктор.Ру. 2023;22(5):89-94. doi:10.31550/1727-2378-2023-22-5-89-94.
5. Логинова О. Н., Сонова М. М. Эндометриоз и бесплодие: патофизиология и тактика ведения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011;11(6):47-53.
6. Оразов М. Р., Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Кавтеладзе Е. В., Шустова В. Б., Цораева Ю. Р., Новгинов Д. С. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом: от легенды к суровой реальности. Трудный пациент. 2019;17(1-2):6-12. doi:10.24411/2074-1995-2019-10001.
7. Bonavina G., Taylor H. S. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1020827. doi:10.3389/fendo.2022.1020827.
8. Macer M. L., Taylor H. S. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. Obstet Gynecol Clin North Am. 2012;39(4):535-49. doi:10.1016/j.ogc.2012.10.002.
9. Ефанова Н. А., Михельсон А. Ф., Лебеденко Е. Ю., Зайка В. Г., Феоктистова Т. Е., Ефанов С. Ю., Михельсон А. А. Современные аспекты патогенеза основных клинических проявлений и перспектив терапии эндометриоза. Таврический медико-биологический вестник. 2018;21(3):180-183.
10. Alshehre S. M., Narice B. F., Fenwick M. A., Metwally M. The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/intra-cytoplasmic injection IVF/

ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303(1):3-16. doi:10.1007/s00404-020-05796-9.

11. Alborzi S., Zahiri Sorouri Z., Askari E., Poordast T., Chamanara K.. The success of various endometrioma treatments in infertility: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Reprod Med Biol.* 2019;18(4):312-322. doi:10.1002/rmb2.12286.

12. Nada E. S., Bordea A. E., Bratila E. The impact of endometriosis on in vitro fertilization outcome. *Maedica (Bucur).* 2022;17(4):757-761. doi:10.26574/maedica.2022.17.4.757.

13. Li A., Zhang J., Kuang Y., Yu C. Analysis of IVF/ICSI-FET outcomes in women with advanced endometriosis: influence on ovarian response and oocyte competence. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:427. doi:10.3389/fendo.2020.00427.

14. Wu Y., Yang R., Lan J., Lin H., Jiao X., Zhang Q. Ovarian endometrioma negatively impacts oocyte quality and quantity but not pregnancy outcomes in women undergoing IVF/ICSI treatment: a retrospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:739228. doi:10.3389/fendo.2021.739228.

15. Rock J. A. The revised American Fertility Society classification of endometriosis: reproducibility of scoring. *ZOLADEX Endometriosis Study Group. Fertil Steril.* 1995;63(5):1108-1110. doi:10.1016/s0015-0282(16)57556-6.

16. Клинические рекомендации «Эндометриоз». 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/259_2 (Дата обращения: 23. 04. 2025)

17. Алексеева М. Н., Хашченко Е. П., Уварова Е. В. Современные ультразвуковые и МРТ-критерии в диагностике наружного генитального и глубокого инфильтративного эндометриоза. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2022;18(4):6-21. doi:10.33029/1816-2134-2022-18-4-6-21.

18. Попов А. А., Федоров А. А., Мананникова Т. Н., Абрамян К. Н., Орлова С. А., Зинган Ш. Комбинированное лечение (лапароскопия+диеногест) эндометриозассоциированного бесплодия. *Проблемы репродукции.* 2016;22(4):76-80. doi:10.17116/repro201622476-80.

19. Сухих Г. Т., Серов В. Н., Адамян Л. В., Баранов И. И., Беженарь В. Ф., Габидуллина Р. И., Дубровина С. О., Козаченко А. В., Подзолкова Н. М., Сметник А. А., Тапильская Н. И., Уварова Е. В., Ших Е. В., Ярмолинская М. И. Алгоритмы ведения пациенток с эндометриозом: согласованная позиция экспертов Российского общества акушеров-гинекологов. *Акушерство и гинекология.* 2023;5:159-176. doi:10.18565/aig.2023.132.

20. Wischmann T., Ditzen B. Endometriosis: patient-doctor communication and psychological

counselling. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;309(2):599-610. doi:10.1007/s00404-023-07292-2.

21. Гуменюк Л. Н., Симачева С. А. Психокоррекция психической дезадаптации в комплексном лечении женщин с генитальным эндометриозом. *Таврический медико-биологический вестник.* 2017;20(1):11-15.

22. Клинические рекомендации «Женское бесплодие». 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/641_2 (Дата обращения: 23.04.2025)

23. Бесплодие и эндометриоз. Версии и контраверсии. Под ред. Радзинского В. Е., Оразова М. Р. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2019.

REFERENCES

1. Adamyan L. V., Andreeva E. N. Endometriosis and its global impact on the female body. *Problems of reproduction.* 2022;28(1):54-56. doi:10.17116/repro20222801154. (In Russ.).

2. Adamyan L. V., Kulakov V. I., Andreeva E. N. Endometriosis: A guide for doctors. 2020: 360; URL: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_002950359. (Accessed: April 23th, 2025). (In Russ.).

3. Saunders P. T. K., Horne A. W. Endometriosis: etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell.* 2021;184(11):2807-2824. doi:10.1016/j.cell.2021.04.041.

4. Ermolova N. V., Petrov Yu. A., Levkovich M. A., Savchenko A. V., Slesareva K. V. Management of patients with genital endometriosis: new strategies. *Doctor.Ru.* 2023;22(5):89-94. doi:10.31550/1727-2378-2023-22-5-89-94. (In Russ.).

5. Loginova O. N., Sonova M. M. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management tactics. *Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist.* 2011;11(6):47-53. (In Russ.).

6. Orazov M. R., Radzinsky V. E., Khamoshina M. B., Kavteladze E. V., Shustova V. B., Tsoraeva Yu. R., Novginov D. S. Infertility associated with endometriosis: from legend to harsh reality. A difficult patient. 2019;17(1-2):6-12. doi:10.24411/2074-1995-2019-10001. (In Russ.).

7. Bonavina G., Taylor H. S. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1020827. doi:10.3389/fendo.2022.1020827.

8. Macer M. L., Taylor H. S. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(4):535-49. doi:10.1016/j.ogc.2012.10.002.

9. Efanova N. A., Mikhelson A. F., Lebedenko E. Yu., Zaika V. G., Feoktistova T. E., Efanov S. Yu., Mikhelson A. A. Modern aspects of the pathogenesis of the main clinical manifestations and prospects

of endometriosis therapy. The Tauride Medical and Biological Bulletin. 2018;21(3):180-183. (In Russ.).

10. Alshehri S. M., Narice B. F., Fenwick M. A., Metwally M. The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2021;303(1):3-16. doi:10.1007/s00404-020-05796-9.

11. Alborzi S., Zahiri Sorouri Z., Askari E., Poordast T., Chamanara K.. The success of various endometrioma treatments in infertility: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Reprod Med Biol. 2019;18(4):312-322. doi:10.1002/rmb2.12286.

12. Nada E. S., Bordea A. E., Bratila E. The impact of endometriosis on in vitro fertilization outcome. Maedica (Bucur). 2022;17(4):757-761. doi:10.26574/maedica.2022.17.4.757.

13. Li A., Zhang J., Kuang Y., Yu C. Analysis of IVF/ICSI-FET outcomes in women with advanced endometriosis: influence on ovarian response and oocyte competence. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:427. doi: 10.3389/fendo.2020.00427.

14. Wu Y., Yang R., Lan J., Lin H., Jiao X., Zhang Q. Ovarian endometrioma negatively impacts oocyte quality and quantity but not pregnancy outcomes in women undergoing IVF/ICSI treatment: a retrospective cohort study. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:739228. doi:10.3389/fendo.2021.739228.

15. Rock J. A. The revised American Fertility Society classification of endometriosis: reproducibility of scoring. ZOLADEX Endometriosis Study Group. Fertil Steril. 1995;63(5):1108-1110. doi: 10.1016/s0015-0282(16)57556-6.

16. Clinical guidelines for «Endometriosis». 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/259_2 (Accessed: April 23th, 2025). (In Russ.).

17. Alekseeva M. N., Khashchenko E. P., Uvarova E. V. Modern ultrasound and MRI criteria in the diagnosis of external genital and deep infiltrative endometriosis. Reproductive health of children and adolescents. 2022;18(4):6-21. doi:10.33029/1816-2134-2022-18-4-6-21. (In Russ.).

18. Popov A. A., Fedorov A. A., Manannikova T. N., Abramyan K. N., Orlova S. A., Zingan S. Combined treatment (laparoscopy + dienogest) of endometriosis-associated infertility. Problems of reproduction. 2016;22(4):76-80. doi:10.17116/repro201622476-80. (In Russ.).

19. Sukhykh G. T., Serov V. N., Adamyan L. V., Baranov I. I., Bezhenar V. F., Gabidullina R. I., Dubrovina S. O., Kozachenko A. V., Podzolkova N. M., Smetnik A. A., Tapilskaya N. I., Uvarova E. V., Shikh E. V., Yarmolinskaya M. I. Algorithms for managing patients with endometriosis: the agreed position of experts of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Obstetrics and gynecology. 2023; 5: 159-176. doi:10.18565/aig.2023.132. (In Russ.).

20. Wischmann T., Ditzen B. Endometriosis: patient-doctor communication and psychological counselling. Arch Gynecol Obstet. 2024;309(2):599-610. doi: 10.1007/s00404-023-07292-2.

21. Gumenyuk L. N., Simacheva S. A. Psychocorrection of mental maladaptation in the complex treatment of women with genital endometriosis. The Tauride Medical and Biological Bulletin. 2017;20(1):11-15. (In Russ.).

22. Clinical guidelines for «Female infertility». 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/641_2 (Accessed: April 23th, 2025). (In Russ.).

23. Infertility and endometriosis. Versions and contraversions. Edited by Radzinsky V. E., Orazova M. R. M.: Editorial office of the journal Status Praesens, 2019. (In Russ.).

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕЧЁНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Шаталов А. Д.¹, Хацко В. В.¹, Гербали О. Ю.², Кузьменко А. Е.¹, Шаталов С. А.¹

¹Кафедра хирургии имени проф. Овнатяна К. Т., Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России (ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России), 283003, пр. Ильича, 16, Донецк, Россия

²Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Хацко Владимир Власович, д.мед.н., профессор кафедры хирургии им. проф. Овнатяна К. Т. ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, e-mail: hatsko.vv@yandex.ru

For correspondence: Khatsko Vladimir Vlasovich, MD, Professor of the Department of Surgery named after Prof. Ovnatanyan K. T., Donetsk State Medical University named after M. Gorky Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: hatsko.vv@yandex.ru

Information about authors:

Shatalov A. D., <https://orcid.org/0009-0004-6111-4500>

Khatsko V. V., <https://orcid.org/0000-0002-4465-8109>

Gerbali O. Y., <https://orcid.org/0000-0003-3936-8323>

Kuzmenko A. E., <https://orcid.org/0009-0001-6510-5001>

Shatalov S. A., <https://orcid.org/0009-0004-7262-5197>

РЕЗЮМЕ

В обзорной статье представлены современные подходы к патогенетическому лечению печёночной энцефалопатии. Из-за поражения центральной нервной системы при этой патологии примерно у 62% пациентов с циррозом печени наблюдается преждевременное прекращение трудовой деятельности, инвалидизация и выход на пенсию по нетрудоспособности. Показаны длительная реабилитация и санаторно-курортное лечение. В настоящее время, на основании новых методов исследования и полученных результатов, основной патогенетической моделью печёночной энцефалопатии является «гипотеза глии». Аммиак поглощается астроцитами, участвуя в реакции превращения глутамата в глутамин. Избыток глутамина вызывает тканевой отёк и разбухание астроцитов при гипераммониемии. Если мало глутамата в астроцитах, повышается активность ГАМКергических процессов.

Клиника печёночной энцефалопатии разная, но она важна для выбора оптимального лечения. Аммиачная теория энцефалопатии с гипераммониемией составляет основу современных методов лечения. На современном этапе диагностика явной печёночной энцефалопатии и способы её лечения разработаны. По российским рекомендациям, в зависимости от клиники, на первом этапе назначают лактулозу, рифаксимин, L-орнитин – L-аспартат. Спорными вопросами являются: роль аммиака в диагностике, выборе лечения явной и скрытой энцефалопатии. Необходимо продолжить исследования в этом направлении для поиска новых лекарственных препаратов. Правильная тактика ведения и лечения пациентов с печёночной энцефалопатией будет способствовать улучшению их качества жизни и благоприятному прогнозу. Поиск литературы проводили на сайтах Pubmed, Springer, eLIBRARY на русском и английском языках за период с 2016 по 2023 годы.

Ключевые слова: печёночная энцефалопатия, патогенез, цирроз печени, механическая желтуха, лечение.

ACTUAL ASPECTS OF TREATMENT OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Shatalov A. D.¹, Khatsko V. V.¹, Gerbali O. Y.², Kuzmenko A. E.¹, Shatalov S. A.¹

¹Donetsk State Medical University named after M. Gorky Ministry of Health of the Russian Federation, Donetsk, Russia

²Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The review article presents modern approaches to the pathogenetic treatment of hepatic encephalopathy. Due to damage to the central nervous system in this pathology, approximately 62% of patients with cirrhosis of the liver experience premature termination of employment, disability, and retirement due to disability. Long-term rehabilitation and resort treatment are recommended. Currently, based on new research methods and the results obtained, the main pathogenetic model of hepatic encephalopathy is the «glia hypothesis». Ammonia is absorbed by astrocytes, participating in the reaction of converting glutamate to glutamine. Excess glutamine causes tissue edema and swelling of astrocytes in hyperammonemia. If there is little glutamate in astrocytes, the activity of GABAergic processes increases. The clinic of hepatic encephalopathy varies, but it is important for choosing the optimal treatment. The ammonia theory of encephalopathy with hyperammonemia forms the basis of modern treatment methods. At the present stage, the diagnosis of overt hepatic encephalopathy and its treatment methods have been developed. According to Russian recommendations, depending on the clinic, lactulose, rifaximin, and L-ornithine – L-aspartate are prescribed at the first stage. Controversial issues

include the role of ammonia in the diagnosis and treatment of overt and latent encephalopathy. It is necessary to continue research in this direction in order to find new medicines. Proper management and treatment of patients with hepatic encephalopathy will contribute to improving their quality of life and a favorable prognosis. We conducted searches of literature published from 2016 to 2023, on the websites Pubmed, Springer, eLibrary in Russian and English.

Key words: hepatic encephalopathy, pathogenesis, cirrhosis of the liver, mechanical jaundice, treatment.

На современном этапе проблема печёночной энцефалопатии (ПЭ) остаётся актуальной в связи с увеличением в популяции количества больных с хроническими заболеваниями печени. Из-за поражения центральной нервной системы при ПЭ примерно у 62% таких пациентов с циррозом печени наблюдается преждевременное прекращение трудовой деятельности и выход на пенсию по нетрудоспособности. Правильная тактика ведения и лечения пациентов с ПЭ будет способствовать улучшению их качества жизни и благоприятному прогнозу.

В настоящее время количество заболеваний, осложнённых механической желтухой (МЖ), в мире неуклонно увеличивается. Чаще всего причинами МЖ являются холедохолитиаз, рубцовые стриктуры внепечёночных жёлчных протоков, стеноз большого дуоденального сосочка, эхинококкоз печени. В России ежегодно количество пациентов с МЖ увеличивается на 800000. Послеоперационная летальность от печёночной недостаточности и эндогенной интоксикации достигает 13-48% [1-3].

Частота циррозов печени в мире достигает 8-12,1%. Это заболевание является основным среди причин смерти в возрасте от 35 до 60 лет и составляет 14-32 случаев на 100000 населения. Печёночная энцефалопатия наблюдается у 42-58% больных с циррозом печени, из которых у 67-78% человек выявляют её латентную форму [3-5].

Из-за активации перекисного окисления липидов и свободных радикалов при МЖ происходит разрушение мембран клеточных и субклеточных структур. Вследствие токсемии, гипофункции органов и систем детоксикации, гипоксии тканей, олигурии и гиперазотемии прогрессирует печёочно-почечная недостаточность, вовлекается в процесс центральная нервная система [6; 7].

ПЭ представляет собой потенциально обратимый синдром нарушения функций головного мозга. Она также отражает обратимый процесс метаболической энцефалопатии. В настоящее время считают, что патогенез ПЭ тесно связан с нарушением обмена аммиака и печёночной недостаточностью. Если основное заболевание плохо лечится, у больных высокие риск рецидива и летальность [8; 3; 9; 10].

Концентрация аммиака в крови может увеличиваться из-за нарушения его переработки печенью в глутамин, а также при порто-системном шунтировании, когда кровь не проходит через печень, а сразу поступает в системный кровоток [3; 11; 12].

Печёночная недостаточность и отведение крови из печени в общий кровоток через коллатеральные сосуды являются важными предпосылками для развития синдрома ПЭ. Гепатоциты могут повреждаться фенолами, аммиаком, меркаптанами и некоторыми субстанциями, подобными гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК). На современном этапе рассматриваются 3 гипотезы развития ПЭ: токсическая, ложных трансммиттеров и нарушения обмена ГАМК.

Основной патогенетической моделью ПЭ является «гипотеза глии». При повышении аммиака в крови избыток глутамина вызывает разбухание астроцитов и тканевой отёк. Если мало глутамата в астроцитах, происходит нарушение его нейротрансмиссии с участием NMDA-рецепторов и выше активность ГАМКерических процессов. Эти изменения могут вызывать судорожные пароксизмы, когнитивный дефицит и другие клинические симптомы [13; 4-6].

Много факторов влияют на развитие ПЭ: избыток белка в пище; желудочно-кишечное кровотечение; инфекции; электролитный дисбаланс, ацидоз, дегидратация; нарушение функции почек; гипоксия; состояние после трансъюгулярного порто-системного шунтирования; гипогликемия; обострение хронического активного гепатита на фоне цирроза; отёк мозга; гепатоцеллюлярный рак; цирроз печени терминальной стадии [15; 16].

При подозрении на ПЭ следует провести дифференциальную диагностику с другими нарушениями функции центральной нервной системы. Токсическая (аммиачная) гипотеза лежит в основе многих современных способов лечения ПЭ. Аммиак играет роль основного токсина.

Цель работы – уточнить основные подходы к патогенетическому лечению печёночной энцефалопатии (по данным литературы) для снижения количества осложнений и летальности.

Проанализированы сведения из 23 источников отечественной и зарубежной литературы по патогенезу и комплексному лечению печёночной

энцефалопатии. Используются аналитические и синтетические методы для комплексной оценки лечения. Поиск литературы проводили на сайтах Pubmed, Springer, eLIBRARY на русском и английском языках за период с 2016 по 2023 годы, применяя ключевые слова: печёночная энцефалопатия, патогенез, цирроз печени, механическая желтуха, лечение; hepatic encephalopathy, pathogenesis, cirrhosis of the liver, mechanical jaundice, treatment.

В 2014 году Американской и Европейской ассоциациями были созданы клинические рекомендации по изучению печени и в том числе печёночной энцефалопатии, что было учтено и в российских рекомендациях 2016-го года [1]. Затем были обобщены новые работы: консенсус международного общества по изучению печёночной энцефалопатии и метаболизма азота (ISHEN) от 2020 г. [17]; обзорная статья мировых экспертов по классификации, патофизиологии и лечению ПЭ [18]; положения консенсуса экспертов Европейской ассоциации по изучению печени от 2021 г. [5]. Благодаря этому дополнены рекомендации Российского общества по изучению печени.

Общие принципы лечения ПЭ состоят в воздействии на каждое звено её патогенеза, при постоянном мониторинге за состоянием больного. По возможности следует устранить провоцирующие факторы: лечение сопутствующей инфекции, остановка кровотечения, коррекция лечения диуретиками и электролитных нарушений.

Необходимо заметить, что ни один из применяемых препаратов для лечения ПЭ до настоящего времени не имеет строгой доказательной базы из-за сложности проведения больших исследований, а также изменчивости и многогранности клинических проявлений ПЭ, отсутствия достоверных критериев интерпретации результатов [16].

При лечении ПЭ следует устранить провоцирующие факторы, соблюдать диету, назначать рациональную лекарственную терапию. Если устранить провоцирующие факторы, в 78-90% наблюдений ПЭ не прогрессирует или она излечивается [6; 19; 20; 21]. При соблюдении диеты ограничивают белковую пищу, что уменьшает образование аммиака в толстой кишке. Белка в сутки с пищей следует употреблять не более 20-30 г. Затем содержание белка в пище увеличивают на 10 г каждые 3 дня до потребления каждый день 1 г на 1 кг массы тела [19].

По рекомендациям American Association for the Study of Liver Diseases and European Association for the Study of the Liver (AASLD / EASL) – Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Европейской ассоциации по изучению печени, ежедневное потребление белка – в пределах 1,2-1,5 г/кг [3;

9]. Пищу необходимо принимать небольшими порциями, без длительных периодов голодания. У больных с циррозом печени высокий уровень метаболизма, поэтому ограничивать белок ниже необходимого уровня нежелательно. Сейчас приём белка не ограничивают. Но при тяжёлой степени ПЭ белок уменьшают до 20-40 г/сут. [6].

Растительные и молочные белки предпочтительны. Курицу и рыбу рекомендуют добавлять к растительным белкам [3; 9; 22].

По современным данным [4; 18], потеря мышечной массы влияет на риск развития энцефалопатии. При активном мышечном катаболизме высвобождается много глутамина, он под действием глутаминазы расщепляется с образованием аммиака, что приводит к гипераммониемии.

Пища, обогащенная аминокислотами (валин, лейцин, изолейцин), является эффективной и лучше усваивается. При этом происходит усиление детоксикации аммиака в скелетных мышцах, увеличивается мышечная масса. По рекомендациям AASLD / EASL, эти аминокислоты следует принимать в качестве дополнительного средства лечения больных с ПЭ [3].

Эффективное лечение ПЭ основывается не только на особенностях патогенеза, но невозможно без учёта разных вариантов течения и степени тяжести заболевания. Патогенетическое медикаментозное лечение включает 3 группы лекарственных средств [19; 6].

1. Препараты для снижения уровня аммиака:
 - а) с целью снижения образования аммиака в толстой кишке – лактулоза, антибиотики, пробиотики;
 - б) для увеличения детоксикации в печени аммиака – орнитин-альфа-кетоглутарат и др.;
 - в) для связывания аммиака в крови – натрия фенил-ацетат, натрия бензоат;
2. Для снижения тормозных процессов в центральной нервной системе - флумазенил.
3. Лекарства с разнообразным механизмом действия (цинк, аминокислоты - валин, лейцин, изолейцин).

Лактулоза и лактитол являются невсасывающимися дисахаридами. Лактулоза (Порталак, Дюфалак) оказывает осмотический послабляющий эффект, кишечные бактерии её гидролизуют в молочную кислоту. Кроме того, она санирует толстую кишку, препятствует всасыванию аммиака и аминокислотных соединений, расщеплению глутамин в слизистой оболочке кишки. Из-за подавления активности аммонифицирующих бактерий кишечной палочки, повышается уровень неаммонифицирующих лактобацилл (пребиотический эффект). Препарат снижает концентрацию ионов аммония в крови на 25-50%, уменьшает выраженность ПЭ

и диспепсии, улучшает психическое состояние пациентов.

В последнее время доказано, что лактулоза хорошо предотвращает повторные эпизоды явной ПЭ [22]. В качестве начальной дозы лактулозу назначают по 15-20 мл каждые 12 ч, с увеличением дозы для достижения мягкого стула 2 раза в день. При тяжёлой ПЭ вводят 300 мл сиропа на 700 мл воды через назогастральную трубку или в клизму каждые 3 – 4 часа, а после выхода из комы – 2-3 раза в день. При длительной диарее следует наблюдать за тем, чтобы не было дегидратации и электролитного дисбаланса [23; 6].

Рифаксимин является невсасываемым антибиотиком, уменьшает образование токсинов (и аммиака) в толстой кишке. Он действует как на аэробов, так и на анаэробов, угнетает аммонийную бактериальную микрофлору кишечника [17]. Рифаксимин назначают по 200-400 мг 2-3 раза в сутки в течение 5-7 (до 14) дней [23; 9].

Из других антибиотиков применяют неомицин и метронидазол кратковременно, так как длительное назначение вызывает побочные эффекты [3].

При применении антибиотиков и пробиотиков для уменьшения аммониеобразования в толстой кишке бывают побочные эффекты в виде метеоризма, дисбактериоза, диареи, что может привести к утяжелению клинических симптомов и метаболических нарушений [19; 6].

По рекомендациям AASLD и EASL, целесообразно сочетание рифаксимины и лактулозы для поддержания ремиссии у пациентов.

Hudson M. et al. [23] отметили положительные результаты при длительном лечении ПЭ (в течение 6 и более месяцев) лактулозой и/или рифаксиминном.

Орнитин – альфа – кетоглутарат, L-орнитин-L-аспарат (LOLA) и Орнилатекс снижают уровень аммиака путём утилизации аммонийных групп в орнитиновом цикле синтеза мочевины. Эти препараты способствуют выработке соматотропного гормона и инсулина, нормализации кислотно-щелочного состояния организма, улучшают белковый обмен. Их нельзя применять при почечной недостаточности, так как они выводятся с мочой через цикл мочевинообразования, они могут вызывать тошноту, рвоту, аллергические реакции [20; 16; 21].

Схема применения ЛОЛЫ – капельное внутривенное введение 20-30 г препарата в течение 7-14 дней с последующим переходом на приём per os 9-18 г/сут. [3; 21].

Рандомизированные клинические исследования в 2019 году [21] показали, что внутривенное введение ЛОЛЫ в дозе 20-40 мг в сутки в течение 1 недели, по сравнению с плацебо, улучшало психический статус больных с циррозом печени в

3,22 раза, уменьшало проявления энцефалопатии и снижало уровень аммиака. В эффективности лечения ПЭ ЛОЛА не уступает рифаксимины и лактулозе. Внутривенное введение ЛОЛЫ позволяет отличить явную, тяжёлую форму ПЭ от других форм энцефалопатии, так как эффект от этого препарата развивается очень быстро – в виде улучшения сознания.

Натрия фенилацетат и натрия бензоат (США) связывают аммиак в русле крови, он в виде гиппуровой кислоты обезвреживается и выводится с мочой. Препараты не зарегистрированы для применения в РФ.

Флумазенил является антагонистом бензодиазепиновых рецепторов, его применяют в лечении ПЭ, так как у больных повышен уровень бензодиазепинов (стимуляторов ГАМК-рецепторов) в ткани мозга. Но у препарата короткий период полураспада, поэтому после прекращения приёма препарата признаки ПЭ могут быстро рецидивировать [9].

В некоторых случаях уменьшают клинические проявления ПЭ аминокислоты с разветвлённой цепью, ингибиторы глутаминазы (неомицин), пробиотики, альбумин [16; 22].

Пероральный приём лактулозы хорошо зарекомендовал себя для вторичной профилактики ПЭ, хотя рандомизированных исследований не было [16].

При печёночной коме и отёке мозга лечение проводят в отделении интенсивной терапии более высокими дозами вышеуказанных препаратов. Трансплантация печени у пациентов с рецидивирующей ПЭ увеличивает среднюю 5-летнюю выживаемость более 72%. Показанием к пересадке печени является рецидивирующая, устойчивая к терапии, явная ПЭ на фоне печёночной недостаточности [3; 6; 9].

При тотальных портокавальных шунтах существует большой риск развития ПЭ, при селективных шунтах и физиологическом мезопортальном шунте этот риск снижается [9].

Новые терапевтические мишени, которые находятся в стадии оценки, включают поглотители аммиака (орнитин фенилацетат) и модуляцию микробиоты кишечника (трансплантация фекальной микробиоты) [7].

Таким образом, лечение печёночной энцефалопатии должно быть направлено на устранение провоцирующих факторов и основные звенья патогенеза заболевания, с соблюдением рациональной диеты. До сих пор наиболее эффективного медикаментозного средства для лечения ПЭ нет. Лечение должно быть ранним и комплексным. Нет единого подхода к проблеме лечения энцефалопатии у больных с МЖ. Согласно российским рекомендациям, основными лекарственными пре-

паратами для лечения ПЭ на первом этапе являются лактулоза, рифаксимин и L-орнитин – L-аспартат. Необходимо продолжить исследования в направлении поиска новых более эффективных, лекарственных средств и их комбинаций. Возможно применение препаратов с нейропротекторной и антиоксидантной активностью, с модуляцией микробиоты кишечника.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Федосьина Е. А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(4):71-102.
- Павлов Ч. С., Дамулин И. В., Ивашкин В. Т. Печёночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;(1):44-53.
- Никонов Е. Л., Аксёнов В. А. Печёночная энцефалопатия. Доказательная гастроэнтерология. 2017;6(4):25-31.
- Маевская М. В. Печёночная энцефалопатия: вопросы, актуальные для клинической практик. Медицинский совет. 2021;15:104-108. doi:10.21518/2079-701X-2021-15-104-108.
- Garcia-Pagan J. C., Francoz C., Montagnese S., Senzolo M., et al. Management of the major complications of cirrhosis: Beyond guidelines. Journal of Hepatology. 2021;75(1 Suppl.):135-146. doi:10.1016/j.hep. 2021.01.027.
- Подымова С. Д. Новые подходы к патогенезу, клинике, лечению печёночной энцефалопатии. Терапевтический архив. 2021;93(2):236-242. doi:10.26442/00403660.2021.02.200613.
- Alsahhar Jamil S., Rahimi Robert S. Updates on the pathophysiology and therapeutic targets for hepatic encephalopathy. Current Opinion in Gastroenterology. 2019;35(3):145-154. doi:10.1097/MOG.0000000000000527.
- Вьючнова Е. С., Бабина С. М. Дифференциальная диагностика и лечение печёночной энцефалопатии. Consilium Medicum. 2017;19(8):84-88. doi:10.26442/2075-1753.19.8.84-88.
- Маргарян С. Р., Митупов З. Б., Разумовский А. Ю. Печёночная энцефалопатия после операций портосистемного шунтирования. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2023;(7):57-65. doi:10.17116/hirurgia 202307157.
- Wang A. J., Peng A. P., Li B. M. et al. Natural history of covert hepatic encephalopathy: observational study. World Journal of Gastroenterology. 2017;23(34):6321-6329. doi:10.3748/wjg.v23.i 34.6321.
- Мельдеханов Т. Т., Иманбекова Ж. А., Куттыбаев А. Д., Терликбаева Г. А. Печёночная энцефалопатия: когнитивная дисфункция, клинические проявления, патогенез, патофизиологические принципы лечения. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2019;(1):45-52.
- Butterworth R. F. Hepatic encephalopathy in cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. Drugs. 2019;79(Suppl. 1);17-21. doi:10.1007/s 40265-018-1017-0.
- Сиволап Ю. П. Профилактика и лечение печёночной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017;117(10):144-147. doi:10.17116/jnevro2017117101144-147.
- Shalimar R., Sheikh M. F., Mookerjee R. P. et al. Prognostic role of ammonia in patients with cirrhosis. Hepatology. 2019;70(3):982-994. doi:10.1002/hep.30534.
- Жданов С. В., Гандалеева М. Т., Кобзева С. И., Терешкова М. А. Прогнозирование печёночной энцефалопатии после оперативных вмешательств. Научный вестник здравоохранения Кубани. 2018;60(6):61-66.
- Полухина А. В., Хайменова Т. Ю., Винницкая Е. В. Печёночная энцефалопатия: проблема фармакотерапии. Медицинский совет. 2018;3:43-48.
- Bajaj J. S., Lauridsen M., Tapper E. B. et al. Important unresolved question in the management of hepatic encephalopathy: an ISHEN Consensus. American Journal of Gastroenterology. 2020;115(7):989-1002. doi:10.14309/ajg.0000000000000603.
- Rose S. F., Amodio P., Bajaj J. S. et al. Hepatic encephalopathy: novel insights into classification, pathophysiology and therapy. Journal of Hepatology. 2020;73(6):1526-1547. doi:10.1016/j.jhep.2020.07.013.
- Лапо Е. И., Исаева Н. В., Пахомова Р. А. и др. Печёночная энцефалопатия при механической желтухе, особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения. Современные проблемы науки и образования. 2016;(5). URL:https://science-education.ru/ru/article/view?id= 25425. (Дата обращения: 12.05.2025).
- Максимова Е. В., Кляритская И. Л. Печёночная энцефалопатия, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина. Consilium Medicum. 2018;20(12):110-116. doi:10.26442/20751753. 2018.12.000019.

21. Goh E. T., Stokes C. S., Sidhu S. S. et al. L – ornithine – L – aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2018;5(5):CDO12410. doi:10.1002/ 14651858.cd012410.pub 2.

22. Showerass D. L., Durk A. P., Jalan R., et al. How to diagnose and manage hepatic encephalopathy: a consensus statement on roles and responsibilities beyond the liver specialist. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016;28(2):146-152.

23. Hudson M., Schuckmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and / or rifaximin: a review of the evidence. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019;(31):334-350. doi:10.1097/MEG0000000000001311.

REFERENCES

1. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Pavlov Ch. S., Fedosina E. A. et al. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2016;26(4):71-102. (In Russ.).

2. Pavlov Ch. S., Damulin I. V., Ivashkin V. T. Hepatic encephalopathy: pathogenesis, clinic, diagnosis, therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2016;(1):44-53. (In Russ.).

3. Nikonov E. L., Aksyonov V. A. Hepatic encephalopathy. Evidence-based gastroenterology. 2017;6(4):25-31. (In Russ.).

4. Maevskaya M. V. Hepatic encephalopathy: issues relevant to clinical practice. *Medical Council*. 2021;15:104-108. (In Russ.). doi:10.21518/2079-701X-2021-15-104-108.

5. Garcia-Pagan J. C., Francoz C., Montagnese S., Senzolo M., et al. Management of the major complications of cirrhosis: Beyond guidelines. *Journal of Hepatology*. 2021;75(1 Suppl.):135-146. doi:10.1016/j.hep. 2021.01.027.

6. Podymova S. D. New approaches to the pathogenesis, clinic, and treatment of hepatic encephalopathy. *Therapeutic archive*. 2021;93(2):236-242. (In Russ.). doi:10.26442/0040-3660.2021.02.200613.

7. Alsahhar Jamil S., Rahimi Robert S. Updates on the pathophysiology and therapeutic targets for hepatic encephalopathy. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2019;35(3):145-154. doi:10.1097/MOG.0000000000000527.

8. Vyuchnova E. S., Babina S. M. Differential diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy.

Consilium Medicum. 2017;19(8):84-88. (In Russ.). doi:10/26442 /2075-1753.19.8.84-88.

9. Margaryan S. R., Mitupov Z. B., Razumovskij A. Yu. Hepatic encephalopathy after portosystemic bypass surgery. *Surgery. Journal by N. I. Pirogov*. 2023;(7):57-65. (In Russ.). doi:10.17116/hirurgia202307157.

10. Wang A. J., Peng A. P., Li B. M. et al. Natural history of covert hepatic encephalopathy: observational study. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(34):6321-6329. doi:10.3748/wjg.v 23.i 34.6321.

11. Meldehanov T. T., Imanbekova Zh. A., Kuttybaev A. D., Terlikbaeva G. A. Hepatic encephalopathy: cognitive dysfunction, clinical manifestations, pathogenesis, pathophysiological principles of treatment. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2019;(1):45-52. (In Russ.).

12. Butterworth R. F. Hepatic encephalopathy in cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs*. 2019;79(Suppl. 1):17-21. doi:10.1007/s40265-018-1017-0.

13. Sivolap Yu. P. Prevention and treatment of hepatic encephalopathy. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(10):144-147. (In Russ.). doi:10.17116/jnevro2017117101144-147.

14. Shalimar R., Sheikh M. F., Mookerjee R. P. et al. Prognostic role of ammonia in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2019;70(3):982-994. doi:10.1002/hep.30534.

15. Zhdanov S. V., Gandaleeva M. T., Kobzeva S. I., Tereshkova M. A. Prognosis of hepatic encephalopathy after surgical interventions. *Scientific bulletin of Kuban healthcare*. 2018;60(6):61-66. (In Russ.).

16. Poluhina A. V., Hajmenova T. Yu., Vinnickaya E. V. Hepatic encephalopathy: the problem of pharmacotherapy. *Medical advice*. 2018;3:43-48. (In Russ.).

17. Bajaj J. S., Lauridsen M., Tapper E. B. et al. Important unresolved question in the management of hepatic encephalopathy: an ISHEN Consensus. *American Journal of Gastroenterology*. 2020;115(7):989-1002. doi:10.14309/ajg.0000000000000603.

18. Rose S. F., Amodio P., Bajaj J. S. et al. Hepatic encephalopathy: novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *Journal of Hepatology*. 2020;73(6):1526-1547. doi:10.1016/j.hep.2020.07.013.

19. Lapo E. I., Isaeva N. V., Pahomova R. A. et al. Hepatic encephalopathy in case of mechanical jaundice, features of pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment. *Modern problems of science and education*. 2016;(5). URL: [https:// science-education](https://science-education).

ru/ru/article/view?id=25425. (Accessed 12.05.2025). (In Russ.).

20. Maksimova E. V., Klyaritskaya I. L. Hepatic encephalopathy, diagnosis, differential diagnosis and therapy with ornithine. *Consilium Medicum*. 2018;20 (12):110-116. (In Russ.). doi:10.26442/20751753.2018.12.000019.

21. Goh E. T., Stokes C. S., Sidhu S. S. et al. L – ornithine – L – aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2018;5(5):CDO12410. doi:10.1002/14651858.cd012410.pub2.

22. Shauerass D. L., Durk A. P., Jalan R. et al. How to diagnose and manage hepatic encephalopathy: a consensus statement on roles and responsibilities beyond the liver specialist. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016;28(2):146-152.

23. Hudson M., Schuckmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and / or rifaximin: a review of the evidence. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019;(31):334-350. doi:10.1097/MEG0000000000001311.

Подписано в печать 27.06.2025 г.

Дата выхода в свет (вставит типография)

Формат 60x84/8. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 8,5. Тираж 27 экземпляров.

Распространяется бесплатно. Отпечатано в Издательском доме

ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»

Адрес типографии: 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7