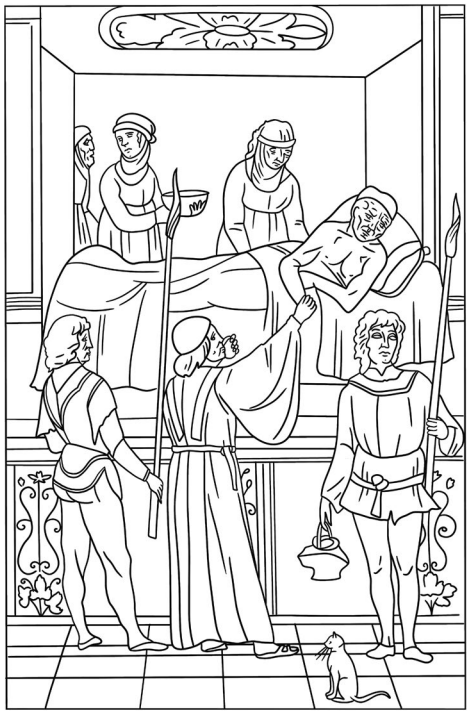
TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 96

12.2024

CONSILIUM MEDICUM | OmniDoctor

ISSN 0040-3660 (PRINT)
ISSN 2309-5342 (ONLINE)

«Терапевтический архив» –
научно-практический рецензируемый медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основан в 1923 году.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: **Ядро РИНЦ, Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.**

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Терапевтический архив» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 125252, Россия, Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

CONSILIUM MEDICUM

Отдел рекламы и маркетинга:
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@omnidoctor.ru

Адрес редакции: 125252, Россия, Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

По вопросам публикаций:
editor@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 337)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 26.12.2024
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 25 000 экз.
Свободная цена

Адрес типографии:
ООО «Радугапринт»
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 96 **12.2024**

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Президиумом РАМН «Терапевтический архив» награжден медалью С.П. Боткина

На XIII Международной профессиональной выставке «Пресса» журнал удостоен Знака отличия «Золотой фонд прессы»

Vario (разное)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор И.Е. ЧАЗОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)
И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.В. МОИСЕЕВ, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф
Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)
В.В. ФОМИН, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.
А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),
Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),
Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛЯНЦЕВ (Москва),
В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),
В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),
Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),
А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),
К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),
В.А. РЕШЕТНИКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),
А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),
А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), Р.А. ХАЛЬФИН (Москва),
Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), В.О. ЩЕПИН (Москва),
J.P. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),
M. LEJA (Рига, Латвия), K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),
M. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

ISSN 0040-3660 (PRINT)
ISSN 2309-5342 (ONLINE)

"Terapevticheskii Arkhiv" (Ter. Arkh.)
is a peer-reviewed medical scientific
and practical Journal.
Published 12 times a year.
Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index, Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

By the decision of Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science the Journal "Terapevticheskii Arkhiv" (Ter. Arkh.) included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals published in the Russian Federation in which publishing the main results of dissertation research for scientific degrees of Candidate of Sciences and Doctor of Sciences is recommended.

Founder: Terapevt 92

Publisher: Consilium Medicum
Publisher's address:
13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

CONSILIUM MEDICUM

Sales Department:
+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)
a.antonova@omnidoctor.ru

Editorial Office address:
13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:
editor@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 337)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The author's point of view may not coincide with the opinion of the editorial board. Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication. By sending an article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The rules for authors and the public offer agreement can be found on the website ter-arkhiv.ru. Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher.

Catalogue "Pressa Rossii"
43069 for individual subscribers

Signed to print: 26.12.2024
Format 60×90 1/8. The total circulation is 25 000 copies.
Free price

Printing House:
Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 96 **12.2024**

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

"Therapeutic Archive" was awarded the S.P. Botkin Medal by Presidium of the RAMS

At the XIII International professional exhibition "Press", the Journal was awarded the "The Golden Fund of the Press" Badge of Distinction

Vario (various)

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
S.A. BOYTSOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)
I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
V.V. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS
E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)
V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS
A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

EDITORIAL COUNCIL
A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),
D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),
E.V. VOLCHKOVA (Moscow), S.P. GLIANTSEV (Moscow),
V.P. ZAITSEV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),
V.N. KOVALENKO (Kiev), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),
L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),
A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),
K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),
V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),
A.V. STARODUBOVA (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),
A.S. TRUKHMANOV (Moscow), R.A. HALFIN (Moscow),
E.I. SHMELEV (Moscow), V.O. SHEPIN (Moscow),
J.P. GISBERT (Madrid, Spain), R. KREUTZ (Berlin, Germany),
M. LEJA (Riga, Latvia), K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),
M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Д.С. Бордин, К.А. Никольская, М.В. Чеботарева, И.Е. Хатьков
Современные стратегии профилактики рака желудка 1115

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

М.А. Морозова, Е.К. Кучерова, Г.Е. Рупчев, А.А. Алексеев
Больной с когнитивным снижением на приеме у врача-терапевта 1121

Д.С. Фомина, Г.Н. Салогуб, А.Л. Маслянский, Г.И. Гриднева, В.В. Птушкин, М.Ю. Ситникова, О.Г. Ни, В.В. Бредер, М.С. Шустова, Н.А. Кравцова
Безопасность доконтактной профилактики COVID-19 препаратом сипавибарт у лиц, имеющих высокий риск тяжелого течения коронавирусной инфекции: данные клинического исследования NOVELLA, проведенного в российской популяции 1127

Н.А. Драгомирецкая, А.В. Толмачева, А.А. Иванников, И.И. Шведов, А.В. Беляков, К.Р. Агаларова, В.И. Подзолков
Фенотипические кластеры и профиль биомаркеров у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка 1137

В.А. Хышова, И.Г. Рехтина, Н.И. Зозуля, В.Н. Двирнык, Л.П. Менделеева
Эндотелиальная дисфункция у пациентов с системным AL-амилоидозом 1144

А.С. Терещенко, Е.В. Меркулов, М.Г. Чащин, Н.С. Гришин, А.В. Стрелкова, М.Р. Азимова, А.Л. Комаров
Сравнение длительной и сокращенной схем антиагрегантной терапии после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: метаанализ данных клинических исследований 1151

О.И. Венгржиновская, И.З. Бондаренко, О.А. Шацкая, Н.В. Тарбаева, А.Ю. Корнелюк, В.Ю. Калашников, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева
Возможности визуализации диффузного фиброза миокарда как маркера высокого кардиоваскулярного риска у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа 1161

В.Э. Олейников, Л.И. Салямова, А.В. Щербинина, А.В. Голубева, Н.В. Алимов
Комбинация статина и эзетимиба в постинфарктном периоде 1168

Е.З. Голухова, И.П. Асланиди, И.В. Шурупова, А.А. Шахова, М.Г. Румянцева, И.В. Екаева, Т.А. Трифонова
Оценка эффективности реваскуляризации при ишемической болезни сердца по данным динамической ПЭТ/КТ миокарда с 13N-аммонием 1175

EDITORIAL ARTICLE

Dmitry S. Bordin, Karine A. Nikolskaya, Margarita V. Chebotareva, Igor E. Khatkov
Modern strategies for the gastric cancer prevention 1115

ORIGINAL ARTICLES

Margarita A. Morozova, Elizaveta K. Kucherova, George E. Rupchev, Andrey A. Alekseev
The patient with cognitive impairment in practice of the general practitioner 1121

Daria S. Fomina, Galina N. Salogub, Alexey L. Maslyanskiy, Galina I. Gridneva, Vadim V. Ptushkin, Maria Yu. Sitnikova, Oksana G. Ni, Valeriy V. Breder, Mariia S. Shustova, Nadezhda A. Kravtsova
Safety of sipavibart as a pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in individuals at high risk of developing severe disease: results of the NOVELLA clinical study conducted in the Russian population 1127

Natalia A. Dragomiretskaya, Anastasia V. Tolmacheva, Alexander A. Ivannikov, Ilya I. Shvedov, Artyom V. Belyakov, Kamila R. Agalarova, Valery I. Podzolkov
Phenotypic clusters and biomarkers profile in patients with chronic heart failure with preserved and mildly reduced left ventricular ejection fraction 1137

Viktoria A. Khyshova, Irina G. Rekhtina, Nadezhda I. Zozulya, Valentina N. Dvirnyk, Larisa P. Mendeleeva
Endothelial dysfunction in patients with systemic AL amyloidosis 1144

Andrew S. Tereshchenko, Evgeny V. Merkulov, Mikhail G. Chashchin, Nikita S. Grishin, Anna V. Strelkova, Makka R. Azimova, Andrey L. Komarov
Comparison of long-term and short-term antiplatelet therapy after endovascular closure of patent foramen ovale: a meta-analysis of clinical trial data 1151

Oksana I. Vengrzhinovskaya, Irina Z. Bondarenko, Olga A. Shatskaia, Natalia V. Tarbaeva, Anastasya Iu. Korneluk, Victor Iu. Kalashnikov, Marina V. Shestakova, Natalia G. Mokrysheva
Imaging techniques for diffuse myocardial fibrosis as a marker of high cardiovascular risk in young patients with type 1 diabetes mellitus 1161

Valentin E. Oleynikov, Ludmila I. Salyamova, Anastasia V. Sherbinina, Alena V. Golubeva, Nikolai V. Alimov
Combination of statin and ezetimibe in the post-infarction period 1168

Elena Z. Golukhova, Irakliy P. Aslanidis, Irina V. Shurupova, Anzhelika A. Shakhova, Margarita G. Rumyantseva, Irina V. Ekaeva, Tatiana A. Trifonova
Evaluation of the effectiveness of revascularization in coronary artery disease according to dynamic PET/CT of the myocardium with 13N-ammonium 1175

В.В. Птушкин, Ю.Б. Кочкарева, Е.А. Сухова, Е.А. Никитин
Изатуксимаб, помалидомид и дексаметазон в терапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы в реальной клинической практике
1182 *Vadim V. Ptushkin, Yulia B. Kochkareva, Ekaterina A. Sukhova, Eugene A. Nikitin*
Isatuximab, pomalidomide and dexamethasone in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in real clinical practice

А.В. Горелов, М.А. Ливзан, С.К. Зырянов, С.В. Бельмер, О.Ю. Зольникова, С.М. Захаренко, Д.В. Усенко, Е.В. Довгань
Практические аспекты применения пробиотиков: исследование Дельфи
1190 *Aleksandr V. Gorelov, Maria A. Livzan, Sergey K. Zyryanov, Sergey V. Belmer, Oxana Yu. Zolnikova, Sergey M. Zakharenko, Denis V. Usenko, Evgenii V. Dovgan*
Practical aspects of probiotics application: A Delphi study

Е.В. Онучина, Б.Б. Дамбаева, А.Г. Глазунова, А.Х. Михайлова, Е.М. Воробьева, Е.И. Сошина, Н.В. Ефременко
Неалкогольная жировая болезнь печени и нарушение когнитивных функций
1198 *Elena V. Onuchina, Bairma B. Dambaeva, Anna G. Glazunova, Ayuna Kh. Mikhailova, Elena M. Vorobyova, Elena I. Soshina, Natalya V. Efremenko*
Non-alcoholic fatty liver disease and cognitive impairment

П.В. Селиверстов, В.Г. Радченко, О.П. Дуданова, Н.А. Ларина, И.В. Курбатова, А.А. Шиповская
Результаты перорального литолиза холестеринового холецистолитиаза урсодезоксихолевой кислотой
1206 *Pavel V. Seliverstov, Valerii G. Radchenko, Olga P. Dudanova, Nadezhda A. Larina, Irina V. Kurbatova, Anastasia A. Shipovskaya*
Results of oral litholysis with ursodeoxycholic acid in a patient with cholesterol cholecystolithiasis

А.А. Шульдяков, Е.П. Ляпина, А.Н. Смагина, О.Б. Лиско
Особенности комплексной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом и поражением печени
1211 *Andrey A. Shuldyakov, Elena P. Lyapina, Anna N. Smagina, Olga B. Lisko*
Features of complex therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome against the background of liver damage

ОБЗОРЫ REVIEWS

Н.В. Бакулина, В.А. Пономаренко, И.Г. Бакулин
Ребамипид – тридцатилетний опыт применения
1217 *Natalia V. Bakulina, Viktoriia A. Ponomarenko, Igor G. Bakulin*
Rebamipide: thirty years of experience

А.В. Наумов, Н.О. Ховасова, А.В. Унковский
Эффективность комбинированного препарата хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида в лечении остеоартрита: систематический обзор исследований
1223 *Anton V. Naumov, Natalia O. Khovasova, Aleksey V. Unkovskiy*
Efficacy of combination chondroitin sulfate plus glucosamine hydrochloride in osteoarthritis: A systematic review

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ CASE REPORTS

А.К. Карибова, С.Ш. Ахмедханов, М.Т. Кудаев, Е.А. Азизова
Плейотропные эффекты нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом, спондилитом и сопутствующим метаболическим синдромом или новая возможность контроля массы тела?
1230 *Alida K. Karibova, Seypula Sh. Akhmedkhanov, Magomed T. Kudaev, Ekaterina A. Azizova*
Pleiotropic effects of netakimab in patients with psoriatic arthritis, spondylitis and comorbid metabolic syndrome or a new opportunity for weight control? Case report

И.С. Свинцицкая, К.Ю. Волков, А. Четайкин Шторм
Применение внутрисуставных инъекций полинуклеотидов для прекондиционирования сустава перед введением бионической кросс-линк гиалуроновой кислоты
1238 *Irina S. Svintsitskaya, Konstantin Yu. Volkov, Aleksei Chetaikin Storm*
Intra-articular injections of polynucleotides for joint preconditioning before the injections of bionic cross-link hyaluronic acid

И.Н. Ручкина, О.В. Князев, А.А. Киева, А.А. Лищинская, С.Г. Хомерики, И.Г. Пелипас, К.А. Лесько, А.Н. Демченко, А.И. Парфенов
Сочетание болезни Крона и туберкулеза кишечника. Клиническое наблюдение
1245 *Irina N. Ruchkina, Oleg V. Knyazev, Alina A. Kieva, Albina A. Lishchinskaya, Sergey G. Khomeriki, Irina G. Pelipas, Konstantin A. Lesko, Alexandra N. Demchenko, Asfold I. Parfenov*
Combination of Crohn's disease and intestinal tuberculosis. Clinical observation

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203080

BY-NC-SA 4.0

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Современные стратегии профилактики рака желудка

Д.С. Бордин✉[1–3], К.А. Никольская[1,4], М.В. Чеботарева[1,4], И.Е. Хатьков[1,2]

[1]ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;
[4]ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация
Рак желудка (РЖ) входит в пятерку лидеров в структуре заболеваемости и смертности среди онкологических заболеваний в Российской Федерации и в мире. В настоящее время наблюдается уменьшение заболеваемости РЖ, что связывают со снижением распространенности инфекции *Helicobacter pylori*. Однако в связи с изменением структуры населения, увеличением продолжительности жизни ожидается, что абсолютное число случаев РЖ и смертность увеличатся. РЖ является следствием длительного течения хронического гастрита. Как минимум 90% случаев РЖ обусловлены *H. pylori*. Снижение заболеваемости и смертности от РЖ достижимо при разумном сочетании 2 стратегий: первичной профилактики, основанной на выявлении и эрадикации *H. pylori*, и вторичной профилактики, которая базируется на эндоскопическом скрининге раннего РЖ и формировании групп высокого риска развития рака и их последующего эндоскопического наблюдения.

Ключевые слова: рак желудка, первичная профилактика рака желудка, *Helicobacter pylori*, эндоскопический скрининг
Для цитирования: Бордин Д.С., Никольская К.А., Чеботарева М.В., Хатьков И.Е. Современные стратегии профилактики рака желудка. Терапевтический архив. 2024;96(12):1115–1120. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203080

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

EDITORIAL ARTICLE

Modern strategies for the gastric cancer prevention

Dmitry S. Bordin✉[1–3], Karine A. Nikolskaya[1,4], Margarita V. Chebotareva[1,4], Igor E. Khatkov[1,2]

[1]Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;
[2]Russian University of Medicine, Moscow, Russia;
[3]Tver State Medical University, Tver, Russia;
[4]Research Institute of Public Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Abstract
Gastric cancer (GC) is one of the top five cancer morbidity and mortality rates in the Russian Federation and worldwide. Currently, there is a decrease in gastric cancer incidence, which is associated with a decrease in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection. However, due to changes in the population structure and increased life expectancy, the absolute number of gastric cancer cases and mortality are expected to increase. GC is a consequence of long-term chronic gastritis. At least 90% of gastric cancers are caused by *H. pylori*. Reducing the incidence and mortality from GC is achievable with a reasonable combination of 2 strategies: primary prevention based on the detection and eradication of *H. pylor*i, and secondary prevention, which is based on endoscopic screening of early GC and the formation of high-risk groups for cancer development and their subsequent endoscopic observation.

Keywords: gastric cancer, primary prevention of gastric cancer, *Helicobacter pylori*, endoscopic screening
For citation: Bordin DS, Nikolskaya KA, Chebotareva MV, Khatkov IE. Modern strategies for the gastric cancer prevention. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1115–1120. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203080

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Бордин Дмитрий Станиславович** – д-р мед. наук, зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», проф. каф. общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ». E-mail: dbordin@mail.ru

✉**Dmitry S. Bordin.** E-mail: dbordin@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2815-3992

Никольская Карине Аксельевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. патологии поджелудочной железы, желчевыводящих путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», зав. организационно-методическим отд. по гастроэнтерологии ГБУ НИИОЗММ

Karine A. Nikolskaya. ORCID: 0000-0002-1477-888X

Чеботарева Маргарита Викторовна – мл. науч. сотр. лаб. функциональной диагностики заболеваний пищевода и желудка ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», специалист организационно-методического отд. по гастроэнтерологии ГБУ НИИОЗММ

Margarita V. Chebotareva. ORCID: 0000-0002-0175-4328

Хатьков Игорь Евгеньевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», зав. каф. факультетской хирургии №2 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Igor E. Khatkov. ORCID: 0000-0003-3107-3731

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203080

Рак желудка (РЖ) сохраняет лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности среди онкологических заболеваний (ОЗ) в Российской Федерации и в мире [1]. В 2022 г., по данным Международного агентства по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer – IARC) Всемирной организации здравоохранения, в мире выявлено 968 784 новых случая РЖ, от которого погибли 660 175 больных [2].

В России в 2023 г. РЖ диагностирован у 19 380 пациентов и занимал 5-е место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин (6,3%) и женщин (4,9%). Заболеваемость РЖ составила 23,01 на 100 тыс. населения: 28,5 у мужчин и 18,24 у женщин. В 2023 г. от РЖ погибли 13 605 человек. В структуре смертности от ОЗ у мужчин РЖ находится на 2-м месте (9,4%), у женщин – на 4-м (7,4%). Смертность от РЖ в 2023 г. составила 15,23 на 100 тыс. населения: 20,01 у мужчин и 11,08 у женщин. В 2013–2023 гг. отмечено снижение заболеваемости (-16,16%) и смертности (-27,66%) от РЖ [3]. Тем не менее показатели заболеваемости и смертности от РЖ в России остаются высокими. Следует обратить внимание на то, что летальность больных в течение первого года с момента установления диагноза РЖ в России в 2023 г. составила 40%, хотя и снизилась с 49,2% в 2013 г. [4].

В США рак желудка диагностируется у более чем 27 000 пациентов каждый год и предвещает плохой прогноз; 5-летняя выживаемость составляет 32%. Неблагоприятные исходы обычно отражают позднюю стадию диагностики потенциально предотвратимого и излечимого рака, который тесно связан с предшествующей или текущей инфекцией *Helicobacter pylori* [5].

Еще несколько лет назад в Европе профилактика РЖ не являлась приоритетной задачей в связи с тенденцией к снижению показателей заболеваемости и смертности. Общая заболеваемость (6,5) и смертность (4,1) на 100 тыс. населения от РЖ в Европейском союзе, включающем 27 стран, относительно низки, хотя между странами есть существенные различия. Стандартизированный по возрасту уровень заболеваемости у мужчин на 100 тыс. населения остается достаточно высоким: в Латвии – 19,0, Литве – 18,4, Португалии – 18,0, Эстонии – 17,5. Кроме того, в странах с относительно низкой заболеваемостью 5-летняя выживаемость от РЖ остается низкой и оценивается в 25% по всей Европе. Об этом также свидетельствует соотношение смертности и заболеваемости, которое для 27 стран Европейского союза составляет 0,63. Такая ситуация может быть объяснена диагностикой заболевания на относительно поздних стадиях, что подтверждает необходимость и важность профилактики [6].

Кроме того, из-за изменения структуры населения, увеличения продолжительности жизни ожидается, что абсолютное число случаев РЖ и смертности увеличится. Исследование, основанное на популяционном моделировании, предполагает рост числа случаев РЖ на 62% в течение 20-летнего периода, если нынешние тенденции сохранятся [7]. По данным GLOBOCAN IARC (2022 г.), в Европе число новых случаев РЖ увеличится со 136 000 в 2022 г. до 174 000 в 2050 г., а количество смертей от РЖ – с 95 400 до 128 000 соответственно [2].

Согласно положениям консенсуса Маастихт VI, *H. pylori* является основным этиологическим фактором аденокарциномы желудка, включая проксимальный рак желудка (Согласие 100%, уровень доказательности 1А). При этом воздействие факторов внешней среды второстепенно по отношению к роли инфекции *H. pylori* (Согласие 100%, уровень доказательности 1А). *H. pylori* всегда вызывает хронический гастрит (ХГ), который может прогрессировать до тяжелых осложнений, таких как язвенная болезнь, аденокарцинома желудка и MALT-лимфома [8]. Почти в 90% случаев РЖ связан с инфекцией *H. pylori*, которую в 1994 г. Всемирная организация здравоохранения классифицировала как канцероген 1-го типа [9].

В настоящее время ХГ рассматривается как предраковое состояние, при котором риск развития опухоли зависит от таких факторов, как этиология и стадия заболевания. *H. pylori* является основной известной причиной ХГ. Эпидемиологическую значимость других возможных этиологических факторов ХГ в отсутствие *H. pylori* или после его эрадикации еще предстоит выяснить [10].

Эпидемиологические исследования демонстрируют снижение распространенности *H. pylori* в развитых странах, что сопровождается снижением заболеваемости язвенной болезнью и РЖ, чему способствует внедрение в клиническую практику эффективных схем эрадикационной терапии. В развивающихся странах распространенность *H. pylori* стабильна и связана с низким уровнем гигиены и скученностью проживания [11]. По данным метаанализа 2023 г. (224 исследования из 71 страны), распространенность инфекции *H. pylori* снизилась с 58,2% (в 1980–1990 гг.) до 43,1% (в 2011–2022 гг.) [12]. Согласно метаанализу 2024 г. (1748 статей из 111 стран) общая распространенность *H. pylori* снизилась с 52,6% (до 1990 г.) до 43,9% у взрослых в 2015–2022 гг., однако по-прежнему достигает 35,1% у детей и подростков. Показано, что заболеваемость РЖ уменьшилась во всем мире и в странах, где снизилась распространенность инфекции *H. pylori* [13].

Ранее Россия относилась к странам с высокой распространенностью *H. pylori*. Недавно опубликованная работа с применением ^{13}C-уреазного дыхательного теста, охватившая 19 875 жителей большинства федеральных округов РФ, ранее не получавших эрадикационную терапию, показала, что средняя распространенность *H. pylori* в 2017 г. составила 41,8%, а в 2019 г. – 36,4% [14]. По данным Н.В. Бакулиной и соавт. (2023 г.), в г. Санкт-Петербурге распространенность *H. pylori* снизилась с 51,4% в 2015 до 32,7% в 2023 г. Применяли ^{13}C-уреазный дыхательный тест, а в исследование включили 42 543 пациента, которые ранее не получали эрадикационную терапию [15]. Систематический обзор исследований распространенности *H. pylori* у взрослых и детей, проведенных в России с января 1990 по декабрь 2023 г., свидетельствует о значительном снижении частоты выявления инфекции [16].

Итак, уже более века отмечается связь ХГ с развитием РЖ. Соответственно, в настоящее время диагностика ХГ направлена на выявление этиологии и стратификацию риска РЖ у конкретного пациента. Стадия гастрита определяет необходимость и частоту динамического наблюдения за больным [17]. Большинство случаев РЖ развивается на фоне предраковых поражений – атрофии слизистой оболочки (СО) желудка, кишечной метаплазии и дисплазии. Это типичный патологический процесс развития рака кишечного типа, описанный P. Correa [18]. После открытия *H. pylori* стало понятно, что данная бактерия наиболее часто является пусковым фактором каскада Корреа и причиной большинства случаев РЖ. Одной из первых работ, в которой выявлена такая связь, стало проведенное в Японии проспективное исследование 1526 пациентов, у которых на момент включения имелись язвы двенадцатиперстной кишки, желудка, гиперплазия желудка или неязвенная диспепсия. У 1246 больных выявлена инфекция *H. pylori*, а у 280 – нет. Средний срок наблюдения составил 7,8 года (1,0–10,6). РЖ развился у 36 (2,9%) инфицированных и ни у од-

ного из неинфицированных пациентов. Выявлено 23 рака кишечного типа и 13 случаев рака диффузного типа. Среди пациентов с инфекцией *H. pylori* значительно более высокий риск развития РЖ отмечен у больных с тяжелой атрофией желудка, с гастритом с вовлечением тела желудка и кишечной метаплазией [19].

В настоящее время эрадикация инфекции *H. pylori* рассматривается в качестве стратегии первичной профилактики РЖ, тогда как скрининг раннего рака или предраковых поражений относится к вторичной профилактике [20].

В метаанализе K. Sugano (2019 г.) продемонстрировано значительное влияние эрадикации *H. pylori* на снижение заболеваемости РЖ: относительный риск (ОР) 0,46; 95% доверительный интервал – ДИ 0,39–0,55. Субанализ исследований, проведенных в Японии, выявил еще большие выраженные преимущества эрадикации – ОР 0,39; 95% ДИ 0,31–0,49. Более значимый эффект наблюдался через 5 и более лет наблюдения (ОР 0,32, 95% ДИ 0,24–0,43), в сравнении с более коротким периодом после эрадикации (ОР 0,55, 95% ДИ 0,41–0,72; p=0,01) [21].

В 4 исследованиях выявлено значительное снижение смертности от рака среди получавших эрадикационную терапию (ОР 0,61, 95% ДИ 0,40–0,92). Одноцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в Южной Корее с участием 1838 родственников первой степени родства, больных РЖ, показало снижение частоты РЖ в среднем на 55% за 9,2 года наблюдения. В 4 исследованиях продемонстрировано, что частота метахронного РЖ среди пациентов, перенесших эндоскопическую резекцию по поводу раннего рака, существенно снижается после эрадикации *H. pylori* (ОР 0,49, 95% ДИ 0,34–0,70) [5].

Значительное влияние на современные рекомендации по диагностике и лечению *H. pylori* [8, 22, 23] оказал Европейский регистр ведения инфекции *H. pylori* («Hp-EuReg») – проспективное многоцентровое наблюдательное исследование, которое проводится по инициативе Европейской группы по изучению *H. pylori* и микробиоты (European Helicobacter and Microbiota Study Group – EHMSG) с 2013 г. [24]. К сентябрю 2024 г. в регистр внесены данные 78 862 пациентов, в том числе 12 869 больных из России. Основной задачей регистра является оценка правильности применения клинических рекомендаций экспертов по диагностике и лечению больных с инфекцией *H. pylori* в реальной клинической практике, а также эффективности и безопасности назначаемых режимов эрадикации *H. pylori*, комплаенса пациентов. В опубликованных работах показано, что в настоящее время эффективны 4-компонентные 14-дневные схемы терапии [25, 26]. Оценивали влияние резистентности *H. pylori* к антибиотикам [27], степени подавления кислотопродукции желудка [28] и комплаенса [29] на эффективность терапии. Регистр «Hp-EuReg» позволил оценить и улучшить клиническую практику ведения *H. pylori* в России в целом [30], а также в г. Москве [31] и Казани [32]. Ведение регистра является инструментом для выявления ошибок терапии [33], что особенно важно в условиях растущей резистентности *H. pylori* к ключевым антибиотикам. При анализе 112 гастробиоптатов от *H. pylori*-позитивных пациентов из г. Москвы (2022–2023 г.), ранее не получавших эрадикационную терапию, молекулярно-генетические маркеры резистентности к кларитромицину выявлены у 24% больных, к левофлоксацину – у 23% [34].

Современная эндоскопия позволяет выявлять предраковые изменения СО желудка с высоким риском прогрессирования и с помощью регулярного эндоскопического наблюдения диагностировать рак или дисплазию высокого риска на излечимой стадии [35]. Выявление предраковых поражений желудка является стратегией вторичной профилактики РЖ. Национальные программы эндоскопического скрининга пренеоплатических изменений и раннего РЖ проводят в Японии и Южной Корее. Их результатом является наиболее благоприятное соотношение стандартизированных по возрасту уровней заболеваемости и смертности от РЖ в 2022 г. В Японии заболеваемость на 100 тыс. населения составляет 27,6, смертность – 7,2, тогда как в Южной Корее – 27,0 и 6,5 соответственно. Для сравнения: в Монголии, где эндоскопический скрининг не проводят, наблюдаются наибольшие в мире заболеваемость (35,5) и смертность (31,5) на 100 тыс. населения от РЖ [2].

Для оценки риска развития РЖ рекомендуется проведение эндоскопического исследования с полным осмотром СО и морфологическим исследованием биопсийного материала в соответствии с системами OLGA и/или OLGIM. Недавно опубликованный консенсус RE.GA.IN рекомендует для диагностики и определения стадии гастрита забор не менее 2 биоптатов из антрума и 2 биоптатов из тела желудка. Кроме того, должен быть получен биопсийный материал из любых подозрительных участков СО. Образцы биопсийного материала должны быть топографически идентифицированы и представлены в отдельных флаконах. Биопсийный материал из угла желудка, рекомендованный в модифицированной Сиднейской системе, не является обязательным [10]. Данное положение вызвало бурную дискуссию, поэтому мы провели ретроспективный анализ морфологического материала, полученного в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», в том числе при реализации «Исследования распространенности *Helicobacter pylori* у жителей Москвы», у 718 пациентов в возрасте 20–84 лет, из которых 576 – женщины, 142 – мужчины. Оценку степени (воспаления) и стадии (атрофии) проводили по стандартному протоколу OLGA [36]. Затем эти же образцы оценивали без учета гистологических изменений в биоптате из угла желудка. Всего изменения в оценке стадии атрофии произошли у 38 (5,29%) пациентов, причем чаще их наблюдали у больных с I и II стадиями атрофии. Тяжелые стадии атрофии (OLGA III и IV) выявлены у 313 (43,59%) больных. Если при оценке стадии атрофии не учитывали изменения угла желудка, тяжелые стадии атрофии (OLGA III и IV) выявлены у 310 (43,17%) больных. Следовательно, биопсийный материал из угла желудка не оказывает значимого влияния на выявление тяжелой атрофии [37].

Пациентам с эндоскопическими результатами, которые свидетельствуют о высоком риске развития рака, или с III–IV стадией по OLGA/OLGIM, и/или распространенной неполной кишечной метаплазией рекомендуется динамическое наблюдение с эндоскопическим/морфологическим исследованием с интервалом 1 раз в 3 года или в соответствии с локальными рекомендациями [10].

Корейская национальная программа скрининга РЖ действует с 2002 г. По ее данным проведено исследование «случай-контроль», включившее больных РЖ (n=54 418) и группу контроля (n=217 672). По сравнению с пациентами, которые никогда не проходили скрининг, отмечено снижение общего риска смерти от РЖ среди когда-либо проходивших скрининг – ОР 0,79, 95% ДИ 0,77–0,81. Риск смерти от РЖ снижался при использовании верхней эндоскопии – ОР 0,53, 95% ДИ 0,51–0,56, но не рентгенологического метода – ОР 0,98, 95% ДИ 0,95–1,01, что свидетельствует о высокой эффективности эндоскопического скрининга и непригодности рентгенологического. При этом риск смерти от РЖ уменьшался по мере увеличения количества эндоскопических скрининговых исследований, проводимых

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203080

на одного гражданина: ОР 0,60, 95% ДИ 0,57–0,63 – при однократном исследовании, ОР 0,32, 95% ДИ 0,28–0,37 – при двукратном, ОР 0,19, 95% ДИ 0,14–0,26 – если гражданин приходил на регулярный скрининг 3 раза или более [38].

В г. Москве в рамках реализации программы вторичной профилактики и ранней диагностики ОЗ желудочно-кишечного тракта созданы 4 эндоскопических центра. С 2022 г. обследованы 404 840 пациентов, выполнены 342 525 эзофагогастродуоденоскопий и 242 045 тотальных колоноскопий, в том числе 338 212 под наркозом. Доля случаев злокачественных новообразований желудка, выявленных активно, выросла с 7,43% в 2020 г. до 19,6% в 2023 г. Кроме того, улучшилась диагностика РЖ на I–II стадии: с 43,41% в 2020 г. до 57,14% в 2023 г. В результате летальность больных в течение первого года с момента установления диагноза РЖ в г. Москве снизилась с 54,79% в 2020 г. до 24,02% в 2023 г. Экономическую эффективность такой стратегии в г. Москве еще предстоит оценить.

Поскольку общенациональные программы эндоскопического скрининга в европейских странах не являются экономически эффективными, экономически выгодным может стать формирование групп риска для проведения эндоскопии по результатам неинвазивной оценки серологических маркеров атрофии [7, 39]. Сывороточные пепсиногены (ПГ) отражают как функциональное, так и морфологическое состояние СО желудка и являются неинвазивными маркерами атрофии [40]. Низкий показатель ПГ I и/или отношения ПГ I/II позволяет выявить пациентов с поздними стадиями атрофии слизистой желудка. Данная группа лиц подвержена более высокому риску развития РЖ [36]. В регионах с высокой заболеваемостью РЖ (большинство исследований из Восточной Азии) уровни ПГ I (<70 мкг/л) и низкое соотношение ПГ I/II (<3,0) демонстрируют высокую чувствительность и специфичность данного метода при тяжелой атрофии тела желудка [41]. В исследовании, проведенном японскими учеными, выявлено, что низкий уровень ПГ I и соотношения ПГ I/II свидетельствует об атрофическом гастрите. Данные маркеры предложены для выявления лиц с повышенным риском развития РЖ [42]. Однако чувствительность и специфичность сывороточных ПГ как маркеров предраковых поражений и РЖ различаются со значительной гетерогенностью между исследованиями. В 2 метаанализах сообщалось, что ПГ демонстрируют умеренную диагностическую эффективность. Другой анализ диагностической эффективности тестирования ПГ для выявления умеренной и тяжелой атрофии желудка, проведенный в рамках исследования GISTAR в Латвии, показал чувствительность и специфичность 52 и 90% [площадь под кривой – Area Under the Curve (AUC) – 0,77], при этом корректировка пороговых значений не дала каких-либо значимых результатов [6].

В настоящее время в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» проходит эпидемиологическое исследование распространенности инфекции *H. pylori* в г. Москве (грант АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении», соглашение №0903-1/22 от 21 марта 2022 г.). В исследовании принимают участие взрослые жители г. Москвы 18–80 лет, подписавшие добровольное информированное согласие и ранее не получавшие лечение по поводу *H. pylori*. Всего планируется включить в исследование 5121 человека. К настоящему времени проанализированы данные 3796 респондентов. Всем выполнены ^{13}C-уреазный дыхательный тест (тест-набор «Хеликарб») и исследование серологических маркеров атрофии в крови («Гастропанель»). Средняя распространенность *H. pylori* в г. Москве составляет 35,93%. Распространенность инфекции увеличивается с возрастом: в 18–24 года – 21,80% мужчин и 24,41% женщин; в 26–34 года – 29,83% мужчин и 27,63% женщин; в 36–44 года – 39,04% мужчин и 36,63% женщин; 46–54 года – 41,44% мужчин и 40,65% женщин; в 56–64 года – 45,07% мужчин и 40,38% женщин; старше 65 лет – 35,89% мужчин и 33,75% женщин. Максимальная распространенность у мужчин отмечена в возрастной группе 55–64 года с последующим снижением (χ^2=3,399; p<0,05). Максимальная распространенность у женщин выявлена в возрастной группе 45–54 года с последующим снижением (χ^2=3,841; p<0,05). Снижение уровня ПГ I отмечено у 11,11% респондентов, снижение отношения ПГ I/II – у 10,01%, снижение хотя бы одного из маркеров атрофии (ПГ I и/или отношения ПГ I/II) – у 13,09%. С возрастом частота выявления серологических маркеров атрофии нарастает. Выявлены корреляционные связи стадии атрофии по системе OLGA со снижением уровня ПГ I (corr=0,259; p<0,01) и отношения ПГ I/II (corr=0,441; p<0,01). В финальной публикации по итогам исследования мы планируем оценить диагностическую точность и экономическую эффективность использования серологических маркеров атрофии для формирования групп риска РЖ в г. Москве.

По данным проведенного в Японии анализа, популяционная стратегия эрадикации *H. pylori* более эффективна с точки зрения затрат, чем эндоскопический скрининг. В течение всей жизни стратегия массовой эрадикации *H. pylori* экономит 28,07 млрд дол. США, увеличивает годы жизни с поправкой на качество на 37,16 млн, предотвращает 4,47 млн случаев РЖ, спасает 319 870 жизней. Это позволило сделать заключение о том, что стратегия массовой эрадикации *H. pylori* является оптимальной и экономически эффективной для национальной программы профилактики РЖ в Японии, заменяя нынешний эндоскопический скрининг с 2-летним интервалом, ориентированный на вторичную профилактику [43].

Очевидно, что и в России – стране с высокой заболеваемостью и смертностью от РЖ – первичная профилактика рака более экономически эффективна, чем эндоскопический скрининг. Положения консенсуса Маастрихт VI свидетельствуют о том, что эрадикация *H. pylori* устраняет:

- активную воспалительную реакцию при активном неатрофическом ХГ;
- дальнейшее прогрессирование до атрофии и кишечной метаплазии при неатрофическом ХГ.

Эрадикация *H. pylori* может обратить вспять атрофию желудка и в некоторой степени кишечную метаплазию, а также остановить прогрессирование атрофического ХГ до рака у части пациентов. Эрадикация *H. pylori* способствует предотвращению РЖ в любом совершеннолетнем возрасте, при этом она наиболее эффективна для профилактики РЖ до развития тяжелого атрофического гастрита. Популяционная программа тестирования и лечения *H. pylori* экономически эффективна в популяциях со средней или высокой заболеваемостью РЖ. Вместе с тем такие программы требуют осторожности при выборе антибиотиков, чтобы свести к минимуму развитие устойчивости к противомикробным препаратам других инфекций. Следует отметить, что массовая эрадикация и снижение распространенности *H. pylori* обеспечивают дополнительные преимущества за счет предотвращения другой патологии, в частности язвенной болезни, и желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов [44]. Популяционные программы тестирования и лечения *H. pylori* должны быть нацелены на особые потребности на региональном уровне (выбор соответству-

ющих инструментов скрининга, схем эрадикации, наблюдения). Популяционные программы тестирования и лечения *H. pylori* должны быть интегрированы в приоритеты здравоохранения, особенно в регионах со средней и высокой заболеваемостью РЖ [8, 45].

К настоящему времени получены данные, подтверждающие, что уменьшение распространенности *H. pylori* может снизить заболеваемость РЖ в популяции. РЖ является следствием длительного течения ХГ, проходящего ряд морфологических стадий. Как минимум 90% случаев РЖ обусловлены *H. pylori*, поэтому необходимы дальнейшие усилия по разработке эффективных мер для снижения ее распространенности, особенно у детей и подростков. Стратегия первичной профилактики наиболее эффективна у молодых людей, однако и в старших возрастных группах она не утрачивает актуальность.

Согласно результатам Московского эпидемиологического исследования *H. pylori* мы получим данные о возрастно-половой структуре распространенности инфекции и связанных с ней пренеопластических изменениях СО желудка, что позволит уточнить стратегию профилактики РЖ в г. Москве.

Снижение заболеваемости и смертности от РЖ достижимо при разумном сочетании первичной профилактики, основанной на выявлении и эрадикации *H. pylori*, со вторичной профилактикой при помощи эндоскопического скрининга раннего рака и формирования групп высокого риска развития рака и их последующего динамического наблюдения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках реализации научно-практического проекта в сфере медицины «Эпидемиологическое исследование распространенности инфекции *Helicobacter pylori* в г. Москве» (соглашение №0903-1/22 от 21.03.2022).

Funding source. The article was prepared within the framework of the scientific and practical project in the field of medicine "Epidemiological study of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Moscow" (agreement №0903-1/22 dated 21.03.2022).

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ОЗ – онкологическое заболевание
ОР – относительный риск
ПГ – пепсиноген
РЖ – рак желудка
СО – слизистая оболочка
ХГ – хронический гастрит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хатьков И.Е., Абдулхаков С.Р., Алексеенко С.А., и др. Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(2):56-68 [Khatkov IE, Abdulkhakov SR, Alekseenko SA, et al. Russian consensus on prevention, diagnosis and treatment of gastric cancer. *Malignant Tumours.* 2023;13(2):56-68 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-2-4
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2024. Available at: https://gco.iarc.who.int/today. Accessed: 13.10.2024.
3. Злокачественные новообразования в России в 2023 г. (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2023 g. (zabolevaemost' i smertnost') / pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2024 (in Russian)].
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 г. / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2023 g. / pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2024 (in Russian)].
5. Huang RJ, Epplein M, Hamashima C, et al. An Approach to the Primary and Secondary Prevention of Gastric Cancer in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(10):2218-28.e2. DOI:10.1016/j.cgh.2021.09.039
6. Leja M. Where are we with gastric cancer screening in Europe in 2024? *Gut.* 2024;73(12):2074-82. DOI:10.1136/gutjnl-2024-332705
7. Morgan E, Arnold M, Camargo MC, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study. *EClinicalMedicine.* 2022;47:101404. DOI:10.1016/j.eclinm.2022.101404
8. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327745
9. Gullo I, Grillo F, Mastracci L, et al. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes. *Pathologica.* 2020;112(3):166-85. DOI:10.32074/1591-951X-166
10. Rugge M, Genta RM, Malfertheiner P, et al. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative-updating the updates. *Gut.* 2024;73(3):407-41. DOI:10.1136/gutjnl-2023-331164
11. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2017;153(2):420-2. DOI:10.1053/j.gastro.2017.04.022
12. Li Y, Choi H, Leung K, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(6):553-64. DOI:10.1016/S2468-1253(23)00070-5
13. Chen YC, Malfertheiner P, Yu HT, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection and Incidence of Gastric Cancer Between 1980 and 2022. *Gastroenterology.* 2024;166(4):605-19. DOI:10.1053/j.gastro.2023.12.022
14. Bordin D, Morozov S, Plavnik R, et al. Helicobacter pylori infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in RUSSIA: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter.* 2022;27(5):e12924. DOI:10.1111/hel.12924
15. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Савилова И.В., и др. Динамика распространенности инфекции Helicobacter pylori с 2015 по 2023 годы. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2023;15(3):41-51 [Bakulina NV, Tikhonov SV, Savilova IV, et al. Dynamics of the prevalence of Helicobacter pylori infection from 2015 to 2023. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2023;15(3):41-51 (in Russian)]. DOI:10.17816/mechnikov623259
16. Бордин Д.С., Кузнецова Е.С., Стаувер Е.Е., и др. Эпидемиология инфекции Helicobacter pylori в Российской Федерации с 1990 по 2023 г.: систематический обзор. *РМЖ. Медицинское обозрение.*

2024;8(5):260-7 [Bordin DS, Kuznetsova ES, Stauver EE, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori infection in the Russian Federation from 1990 to 2023: a systematic review. *Russian Medical Inquiry.* 2024;8(5):260-7 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2024-8-5-3

17. Bordin D, Livzan M. History of chronic gastritis: How our perceptions have changed. *World J Gastroenterol.* 2024;30(13):1851-88. DOI:10.3748/wjg.v30.i13.1851
18. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res.* 1988;48(13):3554-60.
19. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(11):784-9. DOI:10.1056/NEJMoa001999
20. Leja M, You W, Camargo MC, Saito H. Implementation of gastric cancer screening – the global experience. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(6):1093-0. DOI:10.1016/j.bpg.2014.09.005
21. Sugano K. Effect of Helicobacter pylori eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2019;22(3):435-45. DOI:10.1007/s10120-018-0876-0
22. Ивашкин В.Т., Ульянин А.И., Маев И.В., и др. Современные подходы к проведению эрадикационной терапии H. pylori у взрослых (обзор литературы и резолюция Экспертного совета). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(6):7-19 [Ivashkin VT, Ulyanin AI, Mayev IV, et al. Modern Approaches to H. pylori Eradication Therapy in Adults (Literature Review and Resolution of Experts Council). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(6):7-19 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-6-7-19
23. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению H. pylori у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(6):72-93 [Ivashkin VT, Lapina TL, Maev IV, et al. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for H. pylori Diagnostics and Treatment in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(6):72-93 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
24. McNicholl AG, O'Morain CA, Megraud F, et al. Protocol of the European Registry on the management of Helicobacter pylori infection (Hp-EuReg). *Helicobacter.* 2019;24(5):e12630. DOI:10.1111/hel.12630
25. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, et al. European Registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut.* 2021;70(1):40-54. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321372
26. Jonaitis P, Nyssen OP, Saracino IM, et al. Comparison of the management of Helicobacter pylori infection between the older and younger European populations. *Sci Rep.* 2023;13(1):17235. DOI:10.1038/s41598-023-43287-4
27. Bujanda L, Nyssen OP, Ramos J, et al. Effectiveness of Helicobacter pylori Treatments According to Antibiotic Resistance. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(4):646-54. DOI:10.14309/ajg.0000000000002600
28. Pabón-Carrasco M, Keco-Huerga A, Castro-Fernández M, et al. Role of proton pump inhibitors dosage and duration in Helicobacter pylori eradication treatment: Results from the European Registry on H. pylori management. *United European Gastroenterol J.* 2024;12(1):122-38. DOI:10.1002/ueg2.12476
29. Huguet JM, Ferrer-Barceló L, Suárez P, et al. Role of compliance in Helicobacter pylori eradication treatment: Results of the European Registry on H. pylori management. *United European Gastroenterol J.* 2024;12(6):691-704. DOI:10.1002/ueg2.12569
30. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г., и др. Европейский регистр Helicobacter pylori (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):16-24 [Bordin DS, Embutnieks YV, Vologzhanina LG, et al. European registry Helicobacter pylori (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(2):16-24 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000156
31. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Эмбутниекс Ю.В., и др. Европейский регистр Helicobacter pylori (Hp-EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве. *Терапевтический архив.* 2020;92(2):12-8 [Bordin DS, Voynovan IN, Embutnieks YV, et al. European registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg) as a tool to evaluate and improve clinical practice in Moscow. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(2):12-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.02.000567
32. Абдулхаков С.Р., Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., и др. Европейский регистр ведения инфекции Helicobacter pylori: особенности диагностики и лечения в Казани. *Терапевтический архив.* 2020;92(8):52-9 [Abdulkhakov SR, Bordin DS, Abdulkhakov RA, et al. European Registry on the management of Helicobacter pylori infection: features of diagnosis and treatment in Kazan. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(8):52-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000758
33. Бордин Д.С. Ошибки диагностики и лечения инфекции Helicobacter pylori: в преддверии новых согласительных документов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;(9):5-14 [Bordin DS. Errors in the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection: in anticipation of new conciliation documents. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;(9):5-14 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-193-9-5-14
34. Bodunova N, Tsapkova L, Polyakova V, et al. Genetic Markers of Helicobacter pylori Resistance to Clarithromycin and Levofloxacin in Moscow, Russia. *Curr Issues Mol Biol.* 2024;46(7):6665-64. DOI:10.3390/cimb46070397
35. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019;51(4):365-88. DOI:10.1055/a-0859-1883
36. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol.* 2005;36(3):228-33. DOI:10.1016/j.humpath.2004.12.008
37. Khomeriki SG, Bordin DS, Khomeriki NM, et al. The Impact of the Angulus Biopsy on the Detection of Staging and the Grading of Chronic Gastritis. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(18). DOI:10.3390/diagnostics13182928
38. Jun JK, Choi KS, Lee HY, et al. Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in Reducing Gastric Cancer Mortality. *Gastroenterology.* 2017;152(6):1319-38.e7. DOI:10.1053/j.gastro.2017.01.029
39. Eusebi LH, Telese A, Marasco G, et al. Gastric cancer prevention strategies: A global perspective. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(9):1495-502. DOI:10.1111/jgh.15037
40. Syrjänen K, Eskelinen M, Peetsalu A, et al. GastroPanel® Biomarker Assay: The Most Comprehensive Test for Helicobacter pylori Infection and Its Clinical Sequelae. A Critical Review. *Anticancer Res.* 2019;39(3):1091-104. DOI:10.21873/anticanres.13218
41. Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology.* 2021;161(4):1325-32.e7. DOI:10.1053/j.gastro.2021.06.078
42. Yamaguchi Y, Nagata Y, Hiratsuka R, et al. Gastric Cancer Screening by Combined Assay for Serum Anti-Helicobacter pylori IgG Antibody and Serum Pepsinogen Levels – The ABC Method. *Digestion.* 2016;93(1):13-8. DOI:10.1159/000441742
43. Kowada A. A Population-Based Helicobacter pylori Eradication Strategy Is More Cost-Effective than Endoscopic Screening. *Dig Dis Sci.* 2023;68(5):1735-76. DOI:10.1007/s10620-022-07795-z
44. Bordin DS, Livzan MA, Gaus OV, et al. Drug-Associated Gastropathy: Diagnostic Criteria. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(13). DOI:10.3390/diagnostics13132220
45. Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., и др. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;(9):5-21 [Bordin DS, Livzan MA, Osipenko MF, et al. The key statements of the Maastricht VI consensus. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;(9):5-21 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.10.2024

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203002

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Больной с когнитивным снижением на приеме у врача-терапевта

М.А. Морозова[1], Е.К. Кучерова[2], Г.Е. Рупчев✉[1,3], А.А. Алексеев[3]

[1]ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Минобрнауки России, Москва, Россия;
[2]ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №13» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценка приемлемости скринингового опросника для выявления больных с умеренным когнитивным расстройством (УКР) в общемедицинской практике, определение его психометрической валидности и порогового значения опросника.

Материалы и методы. В исследование включались амбулаторные пациенты обоего пола в возрасте старше 18 лет с диагнозом «легкое когнитивное расстройство» F06.7 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра. МоСА использована в качестве инструмента для валидации нового опросника. В основу формулирования семи пунктов опросника «УКР 7» положены жалобы пациентов на те аспекты когнитивной дисфункции, которые обнаруживаются при УКР. Лингвистическая форма вопросов максимально приближена к обыденной речи, на каждый вопрос нужно ответить либо «да», либо «нет».

Результаты. В исследование включены 99 пациентов, из них женщин – 64, средний возраст составил 60±12,7 года, образование (рассчитанное в годах обучения) – 14,2±2 года, средний балл по МоСА – 23,6±3,5 балла. Показатели МоСА соответствовали критериям возможного УКР (суммарный балл менее 26) у 65 больных. Заполнение опросника не вызывало у больных затруднений и не требовало помощи персонала. Согласованность выявления УКР по МоСА и по опроснику «УКР 7» при пороговом значении общего балла по «УКР 7», равном 3, достигала 92% из числа больных с УКР по показателю МоСА. Опросник показал хорошую внутреннюю согласованность: критерий альфа Кронбаха и стандартизованная альфа равнялись 0,81.

Заключение. Опросник «УКР 7» может применяться для скринингового выявления больных с подозрением на УКР в учреждениях первичного звена здравоохранения.

Ключевые слова: умеренное когнитивное расстройство, скрининг, самоопросник, общемедицинская практика, поликлинический прием
Для цитирования: Морозова М.А., Кучерова Е.К., Рупчев Г.Е., Алексеев А.А. Больной с когнитивным снижением на приеме у врача-терапевта. Терапевтический архив. 2024;96(12):1121–1126. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203002

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

The patient with cognitive impairment in practice of the general practitioner

Margarita A. Morozova[1], Elizaveta K. Kucherova[2], George E. Rupchev✉[1,3], Andrey A. Alekseev[3]

[1]Mental Health Research Center, Moscow, Russia;
[2]Psychiatric Clinical Hospital No. 13, Moscow, Russia;
[3]Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the acceptability of the screening questionnaire for the identification of patients with mild cognitive impairment (MCI) in general medical practice, to assess its psychometric validity and to determine the threshold value of the total score of the questionnaire.

Materials and methods. The study included outpatients of both sexes over the age of 18 years with a diagnosis of MCI according to ICD-10 F 06.7. The MoCA was used as a tool to validate the new questionnaire. The formulation of the seven items of the MCI 7 questionnaire was based on patients' complaints about those aspects of cognitive dysfunction that are found in MCI. The linguistic form of the questions was as close as possible to everyday speech, each question had to be answered either "Yes" or "No".

Results. 99 patients (64 females) were included in the study, the mean age was 60±12.7 years, education calculated in years of study – 14.2±2 years, the average score for MoCA was 23.6±3.5 points. MoCA parameter met the criteria for possible MCI (total score lower than 26 score) in 65 patients. Filling out the questionnaire did not cause difficulties for patients and did not require the assistance of the staff. The consistency of the detection of MCI by MoCA and by the questionnaire of MCI 7 with the threshold value of the total score for MCI 7 equal to three reached 92% from the patients with MCI by MoCA. The questionnaire showed good internal consistency: a criterion Cronbach's alpha was 0.81.

Conclusion. The MCI 7 questionnaire can become useful screening instrument for detection of patients with suspected MCI in primary health care institutions.

Keywords: mild cognitive impairment, screening, questionnaire, general medical practice, outpatient clinic
For citation: Morozova MA, Kucherova EK, Rupchev GE, Alekseev AA. The patient with cognitive impairment in practice of the general practitioner. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1121–1126. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203002

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Рупчев Георгий Евгеньевич** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. психофармакологии ФГБНУ НЦПЗ, ст. науч. сотр. каф. нейро- и патопсихологии фак-та психологии ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: rupchevgeorg@mail.ru

✉**George E. Rupchev.** E-mail: rupchevgeorg@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4440-095X

Морозова Маргарита Алексеевна – зав. лаб. психофармакологии ФГБНУ НЦПЗ

Margarita A. Morozova. ORCID: 0000-0002-7847-2716

Кучерова Елизавета Кирилловна – мед. психолог кабинета медико-психологической помощи ГБУЗ «ПКБ №13»

Elizaveta K. Kucherova. ORCID: 0009-0003-1864-1404

Алексеев Андрей Андреевич – соискатель ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Andrey A. Alekseev. ORCID: 0000-0003-3690-8662

 https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203002

Введение

Ускоряющийся рост заболеваемости различными видами деменции отмечается в многочисленных исследованиях [1, 2]. Умеренное когнитивное расстройство (УКР) является ее продромальным периодом, которое без своевременной диагностики и адекватной терапии во многих случаях переходит в деменцию в течение ближайших 5 лет. Таким образом, по значимости для общества УКР становится в один ряд с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями [1, 2].

Хотя диагностические критерии УКР были сформулированы и опубликованы давно, в 1997 г., выявление больных с этим диагнозом остается довольно низким [3]. Одной из причин этого, возможно, является небольшое число квалифицированных специалистов в области нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы, геронтологов, неврологов, нейропсихологов и геронтопсихиатров, которое явно не соответствует числу нуждающихся в помощи пациентов [1, 4].

Другая проблема – особенность маршрута пациентов с УКР. В большинстве случаев такие больные в первую очередь попадают к терапевту, в связи с тем что обращают внимание на соматические симптомы, сопровождающие когнитивное снижение, такие как колебания артериального давления, тахикардию, головные боли, а также неспецифические неврологические нарушения (быструю утомляемость, слабость, бессонницу) [5–8].

Таким образом, возникает противоречие. С одной стороны, диагноз УКР выставляется только неврологами или психиатрами, так как для полноценной клинической и психометрической диагностики этого состояния необходима специальная подготовка. Даже такие скрининговые инструменты, как Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) и Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), для правильного использования требуют навыков и дополнительного времени. С другой стороны, большое число пациентов с УКР попадают к врачу общей практики, и заболевание не диагностируется. Многие исследователи указывают на насущную необходимость разработки и внедрения простых в использовании скрининговых инструментов [1, 9].

Предложено несколько таких инструментов, легких в использовании и не занимающих много времени, например Mini-Cog и тест рисования часов. Данные методы хорошо зарекомендовали себя для выявления больных с подозрением на деменцию и в меньшей степени – больных с УКР. В метааналитическом исследовании A. Breton и соавт., целью которого был анализ эффективности тестов для выявления УКР, показано, что чаще всего используется 8 когнитивных тестов: ACE-R, CERAD, CDT-Sunderland, IQCODE, Memory Alteration Test, MMSE, MoCA, QMC. Все они требуют значительного времени для проведения и используются преимущественно специалистами [10].

Большинство предложенных на сегодняшний день инструментов исследуют функциональные когнитивные возможности больных в эксперименте. Однако самоотчет больных о своем неблагополучии имеет также большое значение, так как именно субъективные переживания когнитивного снижения, а не функциональные нарушения в первую очередь определяют диагноз УКР по международным классификациям. Они могут дать врачу первичную информацию о когнитивном статусе больного и не требуют от врача ни дополнительного времени, ни специальных навыков. Такие опросники существуют, но их крайне мало. Из 34 инструментов, предложенных в российских клинических рекомендациях, опросник только один – Опросник для самодиагностики когнитивного расстройства (The Cognitive Difficulties Scale – CDS) Макнера и Кана [11]. Однако этот опросник довольно громоздкий, требует много времени и в некоторых случаях разъяснений, но основным ограничением является то, что он не валидизирован для российской популяции.

В связи с этим мы предприняли попытку создать краткий, удобный в использовании в общей клинической практике опросник, который больной мог бы заполнять самостоятельно, без участия медицинского персонала.

Цель исследования – оценить приемлемость скринингового опросника для диангостики УКР в общемедицинской практике, его психометрическую валидность, определить пороговое значение опросника, выявляющего наибольшее число случаев с признаками УКР по шкале MoCA.

Материалы и методы

Описание выборки пациентов

В исследование планировалось включить не менее 90 амбулаторных пациентов обоего пола в возрасте старше 18 лет с диагнозом «легкое когнитивное расстройство» F06.7 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), что соответствует критериям УКР [12].

Диагноз ставился на основании клинического заключения невролога или психиатра по диагностическим критериям МКБ-10, без применения наиболее широко использующейся для первичной диагностики когнитивного функционирования Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA). В дальнейшем в рамках исследования тест MoCA использован в качестве инструмента для валидации нового опросника «УКР 7».

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

MoCA – психодиагностический инструмент, предназначенный для скрининга когнитивных нарушений. Разработана в 1996 г. Z. Nasreddine и соавт. [13] и в настоящее время широко используется в психодиагностической работе и исследовательской практике, включая клинические испытания [14, 15].

Шкала включает в себя задания, направленные на оценку различных когнитивных функций: ориентировка во времени и пространстве; зрительно-пространственные функции (копирование изображения куба, рисунок часов); речь (называния животных по их изображениям, повторение предложений, вербальная беглость); абстрактное мышление (сравнение понятий); память (заучивание 5 слов); внимание (вычитание от 100 по 7, повторение цифр в прямом и обратном порядке, задание на реакцию); управляющие функции (сокращенный вариант теста прокладывания пути – часть B). Благодаря широкому спектру включенных в методику когнитивных проб MoCA позволяет получить обобщенную оценку состояния когнитивной сферы пациента (испытуемого). Основной показатель – «общий» – представляет собой сумму баллов за все задания (находится в диапазоне от 0 до 30 баллов). Время выполнения методики составляет в среднем 10 мин.

Больным предлагалось в один и тот же день пройти тест и заполнить опросник «УКР 7». Считалось, что у больного есть подозрение на наличие УКР, если суммарный балл по тесту MoCA ниже 26.

Таблица 1. **Бланк опросника «УКР 7»**
Table 1. **Questionnaire form "MCI 7"**

Номер	Утверждение	Да	Нет
1	В последнее время голова стала соображать явно не так, как раньше	Да	Нет
2	Меня беспокоит, что в последнее время у меня появилась рассеянность, быстрая утомляемость и ухудшилась память	Да	Нет
3	В последнее время бывает, что в разговоре я не могу припомнить нужное слово	Да	Нет
4	Мне стало труднее запомнить имя нового знакомого (нового врача, соседа, коллеги)	Да	Нет
5	В последнее время я стал забывать, куда положил вещи (ключи, телефон, пульт)	Да	Нет
6	Мне стало трудно усваивать новую информацию (например, понять инструкцию пользования новым телефоном, овладевать новой бытовой техникой)	Да	Нет
7	В последнее время бывает, что я не могу сориентироваться в малознакомом месте	Да	Нет
Общее количество ответов «Да»			

Описание опросника «УКР 7»

В основу формулирования пунктов опросника положены жалобы пациентов на те аспекты когнитивной дисфункции, которые обнаруживаются при УКР. Лингвистическая форма максимально приближена к обыденной речи (**табл. 1**).

Инструкция к заполнению

Вам предложено ответить «да» или «нет» на 7 утверждений. Утверждения касаются вашего состояния и оценивают изменения **за последний год**.

Нужно ответить **на все вопросы** либо «да», либо «нет». Если вы сомневаетесь, необходимо выбрать более подходящий вариант.

Статистический анализ

Средние значения и стандартные отклонения рассчитаны для непрерывных переменных, а частоты измерены для категориальных переменных. Область значений представлена как средние значения и стандартное отклонение. Внутренняя согласованность опросника определялась с помощью альфа Кронбаха и стандартизованной альфа. Уровень значимости установлен на уровне $p<0,05$. Статистический анализ выполнен в программе Statistica 10.

Результаты

В исследование включены 99 пациентов, из них мужчин – 35, женщин – 64. Средний возраст составил 60±12,7 года. В группу включен один пациент мужского пола с диагнозом УКР в возрасте 21 год и одна женщина в возрасте 24 года. У мужчин возраст был несколько ниже среднего и составил 54,3±11,4 года, у женщин – несколько выше: 62,6±12,4 (p=0,001).

Образование оценивалось по количеству лет учебы. В среднем по группе этот показатель составил 14,2±2 года. Половых различий по этому показателю не обнаружено: у женщин – 14,4±2, у мужчин – 14±2 года.

Средний балл по МоСА составил 23,6±3,5 балла. Половых различий по этому показателю не обнаружено – он составил 23,2±3,7 балла у мужчин и 23,8±3,5 у женщин. Средний балл по опроснику «УКР 7» составил 4,8±2 и был ниже у мужчин (3,7±2,4), чем у женщин (5,4±2; p=0,0002).

У 65 пациентов показатели шкалы МоСА соответствовали критериям УКР. Не обнаружено УКР по МоСА у 34 пациентов, из них мужчин более чем в 2 раза меньше, чем женщин (11 мужчин и 23 женщины).

Таблица 2. **Согласованность показателей «УКР 7» и МоСА при различных пороговых значениях по опроснику «УКР 7»**
Table 2. **Consistency of "MCI 7" and MoCA indicators at different thresholds according to the "MCI 7" questionnaire**

	Есть диагноз УКР по обеим методикам)	Нет диагноза УКР по обеим методикам)	Ложноотрицательный ответ по «УКР 7» (УКР положительный только по МоСа)	Ложноположительный ответ по «УКР 7» (УКР положительный только по «УКР-7»)
Наличие УКР: пороговый критерий 3 и более баллов				
МоСА	+	–	+	–
Опросник «УКР 7»	+	–	–	+
Число случаев	60	8	5	26
Наличие УКР: пороговый критерий 4 и более баллов				
МоСА	+	–	+	–
Опросник «УКР 7»	+	–	–	+
Число случаев	53	13	21	12
Наличие УКР: пороговый критерий 5 и более баллов				
МоСА	+	–	+	–
Опросник «УКР 7»	+	–	–	+
Число случаев	44	18	21	16

 https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203002

Заполнение опросника не вызвало никаких затруднений ни у одного из пациентов, независимо от возраста и степени когнитивной дисфункции, и не требовало пояснений со стороны медицинского персонала. Отказов от заполнения опросника не было. Время заполнения опросника не превышало 3 мин. Таким образом, получено подтверждение, что опросник «УКР 7» оказался приемлемым инструментом для самостоятельного использования больными.

Для определения порогового балла по опроснику «УКР 7», который позволял бы выявлять максимальное количество пациентов с УКР, изучено соотношение согласованных и не согласованных с МоСА показателей опросника (**табл. 2**).

Оказалось, что в 60 из 65 случаев при положительном ответе хотя бы на 3 утверждения по опроснику «УКР 7» показатели МоСА указывали на наличие УКР. При повышении порогового балла, указывающего на возможное наличие УКР, совпадений становилось меньше.

При выборе порогового балла по опроснику «УКР 7», равного 3, согласованность с результатами МоСА достигала 92% из всех случаев, где по МоСА выявлялось подозрение на УКР, но при этом нарастало число случаев ложноположительных ответов до 26%. Иными словами, каждый четвертый пациент, который в общемедицинской практике был бы расценен как нуждающийся в консультации специалиста в связи с подозрением на УКР, оказывался бы здоровым, при этом только 5% пациентов с показателями УКР по МоСА не обнаруживали УКР по опроснику «УКР 7».

Далее выполнен анализ количества и особенностей ложноположительных и ложноотрицательных случаев при различных пороговых значениях балла по опроснику «УКР 7».

Исследование порогового значения по опроснику «УКР 7» 5 баллов

Группа с согласованными признаками УКР как по МоСА, так и по опроснику «УКР 7» (группа 1) составила 60 пациентов из 99. По опроснику 39 больных не имели признаков УКР, но могли как иметь, так и не иметь признаки УКР по МоСА (группа 2).

В первой группе женщин почти в 4 раза больше (47 женщин и 13 мужчин, средний возраст составил 62±13 лет, а средний балл по МоСА составил 22,8±3,4 балла.

Во второй группе большинство мужчин (22 мужчины и 17 женщин), средний возраст составил 56±11 лет. Средний балл по МоСА составил 24,8±3,4. В эту группу попали пациенты с признаками УКР по шкале МоСА: 15 баллов – 1 пациент, 17 – 1 пациент, 19 – 1 пациент, 20 – 1 пациент, 21 – 2 пациента, 22 – 1 пациент, 23 – 6 пациентов, 24 – 3 пациента и 25 – 5 пациентов.

Исследование порогового значения по опроснику «УКР 7» 4 балла

Группа с согласованными признаками УКР как по МоСА, так и по опроснику УКР-7 (группа 1) составила 74 пациента из 99; 25 больных не имели признаков по опроснику, но могли как иметь, так и не иметь признаков УКР по МоСА (группа 2).

В первой группе женщин более чем в 3 раза больше (55 женщин и 19 мужчин), средний возраст составил 61±13 лет, а средний балл по МоСА – 23±3,6.

Во второй группе мужчин большинство (16 мужчин и 9 женщин). Средний возраст составил 54±11 лет. Средний балл по МоСА – 25±3 балла. В эту группу попали пациенты

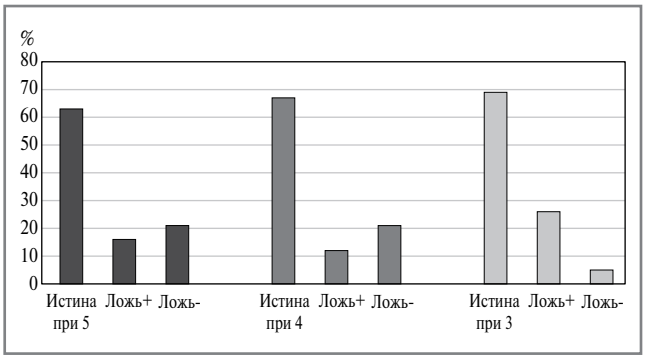


Рис. 1. **Истинные и ложные ответы при различных пороговых значениях по опроснику «УКР 7».**

Fig. 1. **True and false responses at various threshold values according to the ″ MCI 7″ questionnaire.**

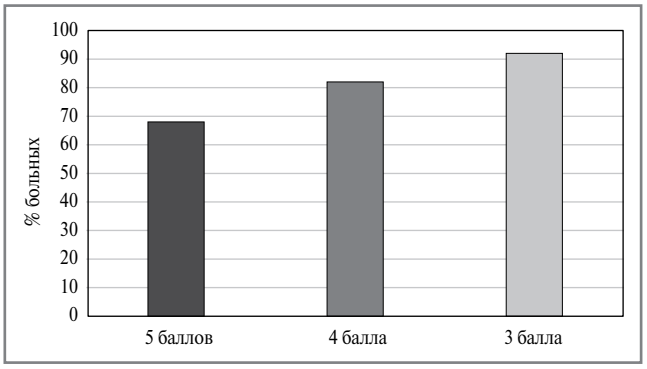


Рис. 2. **Процент случаев УКР по МоСА, выявленных «УКР 7», при разных пороговых значениях.**

Fig. 2. **Percentage of MCI cases according to MoCA identified by "MCI 7" at different thresholds.**

с признаками УКР по шкале МоСА. Они распределились следующим образом: 15 баллов – 1 пациент, 21 балл – 1 пациент, 23 балла – 5 пациентов, 24 балла – 2 пациента и 25 баллов – 3 пациента.

Исследование порогового значения по опроснику «УКР 7» 3 балла

Группа с согласованными признаками УКР как по МоСА, так и по опроснику «УКР 7» (группа 1) составила 86 пациентов из 99; 13 не имели признаков по опроснику, но могли как иметь, так и не иметь признаки УКР по МоСА (группа 2).

В первой группе женщин в 2,5 раза больше (62 женщины и 24 мужчины), средний возраст составил 60,5±13 лет, а средний балл по МоСА – 23±3,5.

Во второй группе подавляющее большинство – мужчины (11 мужчин и 2 женщины), средний возраст составил 54±11 лет. Средний балл по МоСА – 25±3,5. В эту группу попали пациенты с признаками УКР по шкале МоСА. Они распределились следующим образом: 15 баллов – 1 пациент, 23 балла – 2 пациента, 24 балла – 1 пациент и 25 баллов – 1 пациент.

Изменения в распределении больных в зависимости от выбранного порогового значения по опроснику «УКР 7» показаны на **рис. 1** и **2**.

Истина – результаты по МоСа и «УКР 7» совпадают. Ложь+ – результаты «УКР 7» указывают на наличие УКР,

результаты МоСа указывают на отсутствие УКР. Ложь- – результаты «УКР 7» указывают на отсутствие УКР, результаты МоСа указывают на наличие УКР.

Таким образом, в качестве порогового балла по опроснику «УКР 7» для определения возможного наличия у пациента УКР определено значение, равное 3 баллам. Это позволяло не пропускать пациентов с нарушением когнитивного функционирования, хотя и в ¼ случаев давало ложноположительные результаты.

Психометрические свойства опросника

Корреляционный анализ показал, что общий балл по опроснику коррелирует с общим баллом по МоСА, но взаимосвязь эта слабая – R=-0,34 (p<0,05).

Корреляционные взаимосвязи внутри опросника выявили, что наибольший вклад в общий балл вносят следующие пункты: «Меня беспокоит, что в последнее время у меня появилась рассеянность, быстрая утомляемость и ухудшилась память» – корреляции с общим баллом по опроснику R=0,72, «В последнее время бывает, что в разговоре я не могу припомнить нужное слово» – R=0,70 и «В последнее время я стал забывать, куда положил вещи (ключи, телефон, пульт)» – R=0,74. Оценка опросника «УКР 7» по критерию Кронбаха показала его высокую внутреннюю согласованность: альфа Кронбаха равнялась 0,81, стандартизованная альфа 0,81.

Обсуждение

Потребность создания легкого в использовании инструмента для выявления больных с УКР обусловлена несколькими обстоятельствами: ростом числа случаев этого состояния, концентрации этих пациентов в медицинских учреждениях первичного звена, а также появлением новых средств лечения пациентов с УКР, которые при раннем выявлении состояния позволяют рассчитывать не только на отложенную на более длительный период трансформацию в деменцию, но и на возврат к нормальному в соответствии с возрастом когнитивному функционированию больных.

Наибольшее число имеющихся сегодня скрининговых инструментов направлены на выявление нарушений в функционировании больных и предлагают экспериментальные ситуации, в которых больной должен показать на практике, в какой степени сохранны или нарушены те или иные сферы его когниции.

Опросники применяются для иной задачи – оценить, насколько беспокоят больного его когнитивные проблемы, что в целом существенно ближе к диагностическим критериям существующих сегодня классификаций.

Опросников, направленных на выявление признаков УКР в самоотчете пациентов, немного. Наиболее распространенный опросник для самодиагностики когнитивного расстройства CDS состоит из 39 пунктов, многие его пункты требуют пояснений, в связи с чем заполнение опросника пациентом требует присутствия медицинского персонала. Но наиболее существенным его недостатком является отсутствие валидизации для русскоязычной популяции.

Предложенный опросник «УКР 7» значительно короче. Во многих тестах, например в CDS, предлагается оценить частоту возникновения признаков по 5-балльной шкале (никогда, редко, иногда, часто, всегда). Как правило, это усложняет задачу, вызывает затруднения у пациентов и дополнительные вопросы, занимающие время врача. Опросник «УКР 7» предлагает дихотомическое решение – оценка утверждений по принципу «да» или «нет». Стиль вопросов максимально приближен к тому, в котором формулируют жалобы пациенты, поэтому смысл утверждений легко улавливается больными даже при значительном нарушении когнитивной функции. Его заполнение не требует присутствия медицинского персонала (может быть использован в период ожидания пациентом приема у врача), количественный обсчет результатов прост и может осуществляться как персоналом, так и самим пациентом. Результаты исследования показали, что приемлемость опросника «УКР 7» высокая.

Психометрические свойства опросника показали его хорошую внутреннюю согласованность и конструктивную валидность.

При исследовании наиболее адекватного целям, для которых создан опросник, порогового значения оказалось, что если пациент хотя бы на 3 вопроса отвечал положительно, показатели по МоСА в большинстве случаев свидетельствовали в пользу наличия УКР. Полученные данные указывали на существенную половую вариабельность в согласованности субъективного переживания когнитивной дисфункции и объективных показателей функционирования больных. Женщины значительно чаще негативно оценивали свое когнитивное функционирование по опроснику, показывая при этом высокие результаты в эксперименте (по МоСА).

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать заключение, что предложенный опросник может применяться в учреждениях первичного звена здравоохранения без участия медицинского персонала для выявления большинства пациентов с подозрением на УКР и последующим более подробным обследованием выявленных больных у специалистов с использованием более специализированных и сложных методов обследования.

Ограничения

Опросник не позволяет выявить больных с УКР, если у пациента снижено осознание своих нарушений, нет жалоб на память, внимание и работоспособность. Есть половые различия в субъективной оценке своего когнитивного функционирования между мужчинами и женщинами.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
УКР – умеренное когнитивное расстройство
CDS – опросник для самодиагностики когнитивного расстройства
MoCA (Montreal Cognitive Assessment) – Монреальская шкала оценки когнитивной функции

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Парфенов В.А. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(1):97-102 [Parfenov VA. Vedenie patsientov s kognitivnymi narusheniiami. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika.* 2023;15(1):97-102 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2023-1-97-102
2. World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization, 2019. Available at: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/312180/9789241550543-eng.pdf?sequence=17. Accessed: 01.11.2023.
3. Petersen R, Smith G, Waring S, et al. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr.* 1997;(9)1:65-9. DOI:10.1017/s1041610297004717
4. Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Турна Э.Ю., и др. Умеренные когнитивные расстройства в практике терапевта. *Возможности коррекции. Крымский терапевтический журнал.* 2016;2:23-5 [Kriuchkova ON, Itskova EA, Turna EYu, et al. Umerennye kognitivnye rasstroistva v praktike terapevta. Vozmozhnosti korrektsii. *Krymskii Terapevticheskii Zhurnal.* 2016;2:23-5 (in Russian)].
5. Сизова Ж.М., Воробьева О.В., Богатырева Л.М., и др. Умеренные когнитивные расстройства в практике врача-терапевта: диагностика и лечение. *Врач.* 2014;6:45-9 [Sizova ZhM, Vorob'eva OV, Bogatyreva LM, et al. Umerennye kognitivnye rasstroistva v praktike vracha-terapevta: diagnostika i lechenie. *Vrach.* 2014;6:45-9 (in Russian)].
6. Соколова Л.П., Шмырев В.И. Алгоритм терапевтических действий врача общей практики при легких и умеренных (додементных) когнитивных расстройствах. *Фарматека.* 2011;11:67-74 [Sokolova LP, Shmyrev VI. Algoritm terapevticheskikh deistvii vracha obshchei praktiki pri legkikh i umerennykh (dodementnykh) kognitivnykh rasstroistvakh. *Farmateka.* 2011;11:67-74 (in Russian)].
7. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. М.: Перо, 2021 [Kognitivnye rasstroistva u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Moscow: Pero, 2021 (in Russian)].
8. Sabbagh M, Boada M, Borson S, et al. Early Detection of Mild Cognitive Impairment (MCI) in Primary Care. *J Prev Alzheimers Dis.* 2020;7(3):165-70. DOI:10.14283/jpad.2020.21
9. Galvin JE. Screening for Mild Cognitive Impairment: There Is the Will but Is There a Way? *The J Prev Alzheimers Dis.* 2020;7(3):144-5. DOI:10.14283/jpad.2020.16
10. Breton A, Casey D, Arnaoutoglou NA. Cognitive tests for the detection of mild cognitive impairment (MCI), the prodromal stage of dementia: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019;34(2):233-42. DOI:10.1002/gps.5016
11. Gass CS, Patten B, Penate A, et al. The Cognitive Difficulties Scale (CDS): Psychometric Characteristics in a Clinical Referral Sample. *J Int Neuropsychol Soc.* 2021;27(4):351-64. DOI:10.1017/S1355617720001058
12. Всемирная организация здравоохранения. Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. М.: Медицина, 1995 [Vsemirnaia organizatsiia zdravookhraneniia. Mezhdunarodnaia klassifikatsiia boleznei i problem, sviazannykh so zdorovem. Desiatyi peresmotr. Moscow: Meditsina, 1995 (in Russian)].
13. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-9. DOI:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
14. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, et al. The MoCA: Well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology.* 2010;75(19):1717-25. DOI:10.1212/WNL.0b013e3181fc29c9
15. Cummings J, Schwartz GG, Nicholls SJ, et al. Cognitive Effects of the BET Protein Inhibitor Apabetalone: A Prespecified Montreal Cognitive Assessment Analysis Nested in the BETonMACE Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis.* 2021;83(4):1703-15. DOI:10.3233/JAD-210570

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.11.2023

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203103

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Безопасность доконтактной профилактики COVID-19 препаратом сипавибарт у лиц, имеющих высокий риск тяжелого течения коронавирусной инфекции: данные клинического исследования NOVELLA, проведенного в российской популяции

Д.С. Фомина[1–3], Г.Н. Салогуб[4], А.Л. Маслянский[4], Г.И. Гриднева[5], В.В. Птушкин[6], М.Ю. Ситникова[4], О.Г. Ни[7], В.В. Бредер[8], М.С. Шустова[9], Н.А. Кравцова✉[9]

[1]ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[3]НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан;
[4]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
[5]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
[6]ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
[7]ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр "Коммунарка" Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
[8]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;
[9]ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить безопасность сипавибарта (AZD3152) в качестве средства доконтактной профилактики в российской популяции среди участников с повышенным риском развития тяжелой формы новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19).

Материалы и методы. Рандомизированное двойное слепое исследование II фазы NOVELLA включало взрослых участников, которые имели повышенный риск тяжелой формы COVID-19 и недостаточного иммунного ответа на вакцинацию против данного заболевания. Участники рандомизированы в соотношении 3:1 для выполнения однократной внутримышечной инъекции сипавибарта (300 мг) или плацебо, период наблюдения составил 181 день. Первичной конечной точкой оценки безопасности являлась частота нежелательных явлений (НЯ) после однократного введения сипавибарта.

Результаты. В общей сложности рандомизированы 116 участников (87 – в группу сипавибарта, 29 – в группу плацебо). В целом у 51,7% участников в группе сипавибарта и у 58,6% человек в группе плацебо отмечено по крайней мере 1 НЯ, которые в основном соответствовали 1 или 2-й степени тяжести. Отсутствовали значимые различия между группами сравнения по частоте какой-либо из категорий НЯ. Общая частота, тяжесть и типы НЯ не предполагают каких-либо проблем безопасности и отражают показатели, обычно наблюдаемые у данной популяции с ослабленным иммунитетом. Наиболее часто регистрируемые НЯ были связаны с инфекциями (в обеих группах – 34,5%). В ходе исследования не зарегистрированы какие-либо НЯ, развивающиеся сразу после введения, или НЯ, представляющие особый интерес. Ни один случай НЯ≥3-й степени тяжести или серьезного НЯ не был связан с сипавибартом.

Заключение. В ходе исследования NOVELLA сипавибарт продемонстрировал приемлемый профиль безопасности при применении в качестве средства доконтактной профилактики COVID-19 в российской популяции.

Ключевые слова: COVID-19, иммунитет, пассивная иммунизация, моноклональные антитела, сипавибарт

Для цитирования: Фомина Д.С., Салогуб Г.Н., Маслянский А.Л., Гриднева Г.И., Птушкин В.В., Ситникова М.Ю., Ни О.Г., Бредер В.В., Шустова М.С., Кравцова Н.А. Безопасность доконтактной профилактики COVID-19 препаратом сипавибарт у лиц, имеющих высокий риск тяжелого течения коронавирусной инфекции: данные клинического исследования NOVELLA, проведенного в российской популяции. Терапевтический архив. 2024;96(12):1127–1136. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203103

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Кравцова Надежда Алексеевна** – науч. советник по клиническим исследованиям, сотрудник департамента предрегистрационных исследований ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». E-mail: nadezhda.kravtsova@astrazeneca.com

✉**Nadezhda A. Kravtsova.** E-mail: nadezhda.kravtsova@astrazeneca.com; ORCID: 0000-0001-6250-5774

Фомина Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, рук. Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52, доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. пульмонологии НАО МУА

Daria S. Fomina. ORCID: 0000-0002-5083-6637

Салогуб Галина Николаевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. факультетской терапии с клиникой, дир. Института онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Galina N. Salogub. ORCID: 0000-0001-8951-1680

Маслянский Алексей Леонидович – д-р мед. наук, зав. научно-исследовательской лаб. ревматологии и иммунопатологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Alexey L. Maslyanskiy. ORCID: 0000-0003-2427-4148

Гриднева Галина Игоревна – канд. мед. наук, лаб. коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Galina I. Gridneva. ORCID: 0000-0002-0928-3911

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина», гл. гематолог Департамента здравоохранения г. Москвы

Vadim V. Ptushkin. ORCID: 0000-0002-9368-6050

ORIGINAL ARTICLE

Safety of sipavibart as a pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in individuals at high risk of developing severe disease: results of the NOVELLA clinical study conducted in the Russian population

Daria S. Fomina[1–3], Galina N. Salogub[4], Alexey L. Maslyanskiy[4], Galina I. Gridneva[5], Vadim V. Ptushkin[6], Maria Yu. Sitnikova[4], Oksana G. Ni[7], Valeriy V. Breder[8], Mariia S. Shustova[9], Nadezhda A. Kravtsova[✉9]

[1]City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;
[2]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[3]Astana Medical University, Astana, Kazakhstan;
[4]Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;
[5]Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
[6]Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;
[7]Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center, Moscow, Russia;
[8]Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;
[9]AstraZeneca Phamaceuticals LLC, Moscow, Russia

Absract

Aim. To evaluate the safety of sipavibart (AZD3152) for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in Russian population of participants at increased risk of developing severe COVID-19.

Materials and methods. Randomized, double-blind phase 2 NOVELLA study included adults who had an increased risk of severe COVID-19 and inadequate response to vaccination against COVID-19. Participants were randomly assigned in a 3:1 ratio to receive a single IM injection of sipavibart (300 mg) or placebo, and they were followed for up to 181 days. The primary safety end point was the incidence of adverse events (AEs) after a single dose of sipavibart.

Results. 116 participants were randomized (87 in the sipavibart group and 29 in the placebo group). Overall, 51.7% of participants in the sipavibart group and 58.6% of participants in the placebo group had at least one AE, most of which were Grade 1–2 in severity. AEs were well balanced between groups, with no meaningful differences for any categories. The overall frequency, severity and types of AEs do not suggest any safety concerns and are considered to be reflective of events generally observed in this immunocompromised population. The most commonly reported AEs were associated with infections and infestations (34.5% in both groups). There were no immediate AE or AE of special interest reported in the study. There were no related cases of ≥ grade 3 AEs or SAEs reported.

Conclusion. The safety data in NOVELLA demonstrated that the safety profile of sipavibart for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in Russian participants is considered to be acceptable.

Keywords: COVID-19, immunity, passive immunization, monoclonal antibodies, sipavibart
For citation: Fomina DS, Salogub GN, Maslyanskiy AL, Gridneva GI, Ptushkin VV, Sitnikova MYu, Ni OG, Breder VV, Shustova MS, Kravtsova NA. Safety of sipavibart as a pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in individuals at high risk of developing severe disease: results of the NOVELLA clinical study conducted in the Russian population. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1127–1136.
DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203103

Введение

Всемирная организация здравоохранения в мае 2023 г. объявила о завершении пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), и переходе ее в разряд сезонных острых респираторных инфекций [1]. Тем не менее, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, COVID-19 остается серьезной угрозой, т.к. во многих странах, включая Российскую Федерацию, продолжают регистрироваться случаи тяжелых форм заболевания COVID-19, в том числе с летальным исходом [2, 3]. В связи с этим сохраняется необходимость в наблюдении и оценке заболеваемости, отслеживании вариантов вируса SARS-CoV-2, а также в проведении профилактики заболевания в группах высокого риска, к которым относятся лица с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, нарушениями обмена веществ, хронической болезнью почек (ХБП), первичными и вторичными иммунодефицитами, злокачественными новообразованиями (ЗНО) [4–6].

Вакцинация против COVID-19 позволяет не только снизить риск заражения данным заболеванием, но и предотвратить развитие тяжелого течения инфекции, госпи-

Информация об авторах / Information about the authors

Ситникова Мария Юрьевна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр., рук. научно-исследовательского отд. сердечной недостаточности Института сердца и сосудов, проф. каф. факультетской терапии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Maria Yu. Sitnikova. ORCID: 0000-0002-0139-5177

Ни Оксана Геннадиевна – зав. отд-нием клинической фармакологии, врач – клинический фармаколог ГБУЗ «ММКЦ "Коммунарка"»

Oksana G. Ni. ORCID: 0000-0003-0994-0579

Бредер Валерий Владимирович - д-р мед. наук, зав. отд. лекарственного лечения, врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Valeriy V. Breder. ORCID: 0000-0002-6244-4294

Шустова Мария Станиславовна – дир. по стратегии предрегистрационных исследований ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

Mariia S. Shustova. ORCID: 0000-0003-4765-5939

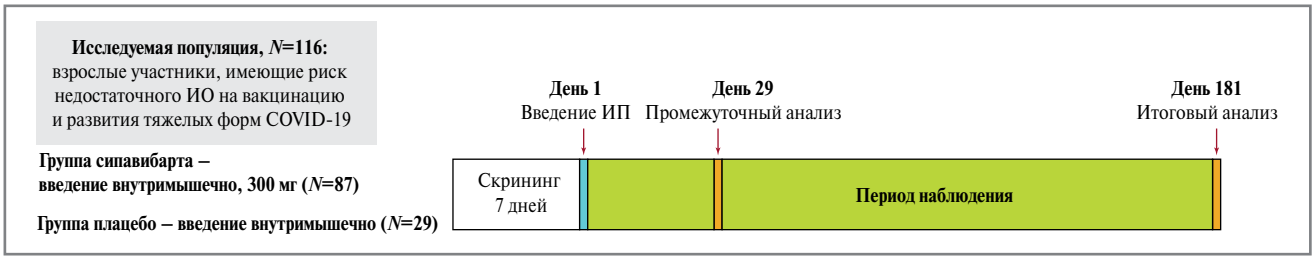


Рис. 1. **Дизайн клинического исследования.**

Примечание. N – число участников на терапевтическую группу.

Fig. 1. **Study design.**

тализации и смерти. Однако большая неудовлетворенная потребность в эффективной профилактике COVID-19 сохраняется для людей с сопутствующими состояниями/заболеваниями, снижающими функцию иммунной системы. Именно эта когорта находится в группе риска развития тяжелого и смертельного COVID-19 и ассоциируется со сниженным ответом на активную иммунизацию. Иммунокомпрометированные лица составляют, по разным данным, всего 2–4% населения, но на их долю приходится около 20–28% случаев госпитализаций в стационар и отделения интенсивной терапии, около 24% случаев смерти в связи с COVID-19, причем даже после многократной вакцинации от данного заболевания [7–11].

Наряду с вакцинами против COVID-19 для групп пациентов с высоким риском тяжелого заболевания и недостаточным уровнем иммунного ответа (ИО) на вакцинацию предложено профилактическое применение готовых нейтрализующих моноклональных антител (мАт) длительного действия. Стратегия доконтактной профилактики с использованием таких лекарственных препаратов (ЛП) может помочь предотвратить заболеваемость и смертность от COVID-19 у пациентов с риском развития тяжелого заболевания. В версии 18 Временных методических рекомендаций Минздрава России от 26 октября 2023 г. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» указано, что особые группы пациентов с целью доконтактной (предэкспозиционной) профилактики COVID-19 могут использовать комбинацию мАт длительного действия (тиксагевимаб+цилгавимаб) [4]. Данный подход продемонстрировал свою эффективность в ходе исследования PROVENT [12], а также в условиях реальной клинической практики [13].

Способность к быстрым мутациям вируса SARS-CoV-2, относящегося кРНК-содержащим вирусам, привела к распространению новых штаммов COVID-19 [14] и к снижению ответа на ранее разработанные нейтрализующие мАт (например, на сотровимаб и бамланивимаб+этесевимаб, тиксагевимаб+цилгавимаб), применявшиеся для профилактики и/или лечения COVID-19 [15, 16].

Сипавибарт (AZD3152) представляет собой новое мАт длительного действия, разработанное для применения в качестве средства доконтактной профилактики COVID-19 с целью обеспечения нейтрализующей активности среди широкого спектра известных вариантов SARS-CoV-2. Механизм действия сипавибарта заключается в блокировании взаимодействия шиповидного белка вируса с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 клетки хозяина, что предотвращает проникновение вируса в клетки [17, 18].

Существуют определенные сложности в разработке предэкспозиционной профилактики инфекций, в том числе SARS-CoV-2, связанные с потенциальной токсичностью ЛП [19]. Например, применение препаратов белковой природы, к которым относятся и мАт, может быть сопряжено с развитием гиперчувствительности, включая анафилаксию, а также инфузионных реакций [20–22], что крайне нежелательно у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. При этом следует учитывать, что обычно им одновременно назначается большое количество различных ЛП по основному заболеванию.

Цель клинического исследования NOVELLA (NCT06057064), проведенного на территории России, – оценка безопасности сипавибарта при применении в качестве средства доконтактной профилактики у участников с повышенным риском тяжелого течения COVID-19.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Основная цель рандомизированного двойного слепого исследования II фазы NOVELLA – оценить безопасность однократного введения сипавибарта в качестве средства доконтактной профилактики у лиц с высоким риском развития тяжелых форм COVID-19 в сравнении с плацебо. Группа плацебо введена для получения данных, необходимых для корректной оценки и дальнейшей интерпретации показателей безопасности в группе сипавибарта, при этом число человек в ней составляло одну треть числа участников в группе сипавибарта.

Исследование проведено на территории Российской Федерации с участием 8 исследовательских центров. Оно состояло из периода скрининга (7 дней), рандомизации, введения исследуемого препарата (ИП) и последующего наблюдения (до дня 181); **рис. 1**. Пациенты, соответствующие критериям отбора, рандомизированы в группу сипавибарта или плацебо в соотношении 3:1. Сипавибарт применяли однократно в день 1 в виде внутримышечной инъекции в переднебоковую поверхность бедра в дозе 300 мг. Всех участников, получивших исследуемый препарат (сипавибарт/плацебо), наблюдали в течение 6 мес после его введения.

Лабораторные показатели, включая клинический анализ крови, биохимический анализ крови (на креатинин, мочевину, глюкозу, щелочную фосфатазу, аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, γ-глутамилтрансферазу, альбумин, билирубин, высокочувствительное исследование тропонина и другие показатели), коагулограмму, оценивали на этапе скрининга и на визитах 1 (день 1), 2 (день 8) и 4 (день 29). Жизненно важные функции измеряли на скрининге и на визитах 1 (день 1, до и примерно через 10–15 мин после введения ИП), 2 (день 8) и 6 (день 181). Электрокардиографию выполняли на скрининге.

Динамическое наблюдение осуществляли во время очных визитов участников в клинику или с помощью еженедельных контактов (по телефону / электронной почте /

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203103

с помощью текстовых сообщений), в ходе которых собирали информацию о наличии симптомов COVID-19 в период с предыдущей коммуникации.

В случае развития COVID-19 после введения ИП лечение следовало проводить в соответствии с локальными стандартами помощи. До дня 29 было ограничено применение вакцин против SARS-CoV-2, противовирусных препаратов, активных в отношении COVID-19. Препарат тиксагевимаб+цилгавимаб не следовало применять в течение 6 мес после введения ИП.

Исследование проводили в соответствии с этическими принципами, основанными на Хельсинской декларации, соответствующими Международному совету по гармонизации / Надлежащей клинической практике, а также применимым регуляторным требованиям. Протокол исследования и документы информированных согласий участников предоставляли для рассмотрения в Экспертный совет организации или Независимый этический комитет. До включения в исследование все участники предоставили письменное информированное согласие, соответствующее локальным регуляторным требованиям, руководствам Международного совета по гармонизации и требованиям Экспертного совета организации или Независимого этического комитета.

Участники

В исследование NOVELLA включали взрослых участников (в возрасте 18 лет и старше), имеющих повышенный риск развития тяжелых форм COVID-19 и ослабленного ответа на активную иммунизацию против данного заболевания. На момент включения все участники имели по меньшей мере один из следующих факторов риска: ожирение (индекс массы тела – ИМТ≥30 кг/м^2), хроническую сердечную недостаточность (СН), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хроническую почечную недостаточность, иммунокомпрометирующие состояния. У всех участников зарегистрирован отрицательный результат экспресс-теста на антигены SARS-CoV-2, выполненного на визите 1 до введения ИП. Не подходили для участия в исследовании лица, перенесшие подтвержденный COVID-19 в течение 6 мес до визита 1, получавшие мАт к SARS-CoV-2, плазму реконвалесцентов или вакцины для профилактики COVID-19 в течение 6 мес до визита 1, принимавшие какие-либо противовирусные препараты для профилактики COVID-19 в течение 2 нед до визита 1, при наличии известной гиперчувствительности к какому-либо компоненту исследуемого препарата.

Конечные точки

Первичной конечной точкой исследования являлась общая частота развития нежелательных явлений (НЯ), а также таких категорий НЯ, как серьезные НЯ (СНЯ), НЯ, повлекшие обращение за медицинской помощью (НЯМП), НЯ, представляющие особый интерес (НЯОИ), данные по которым собирали на протяжении всего исследования. НЯОИ для препарата сипавибарт включали анафилаксию и другие серьезные реакции гиперчувствительности, в том числе болезнь иммунных комплексов, сердечно-сосудистые и тромботические явления. Данные о НЯ, развивающихся сразу после введения, собирали в течение 1 ч после введения ИП.

Статистический анализ

Промежуточный анализ проведен после завершения всеми участниками визита 4 (дня 29). Итоговый анализ

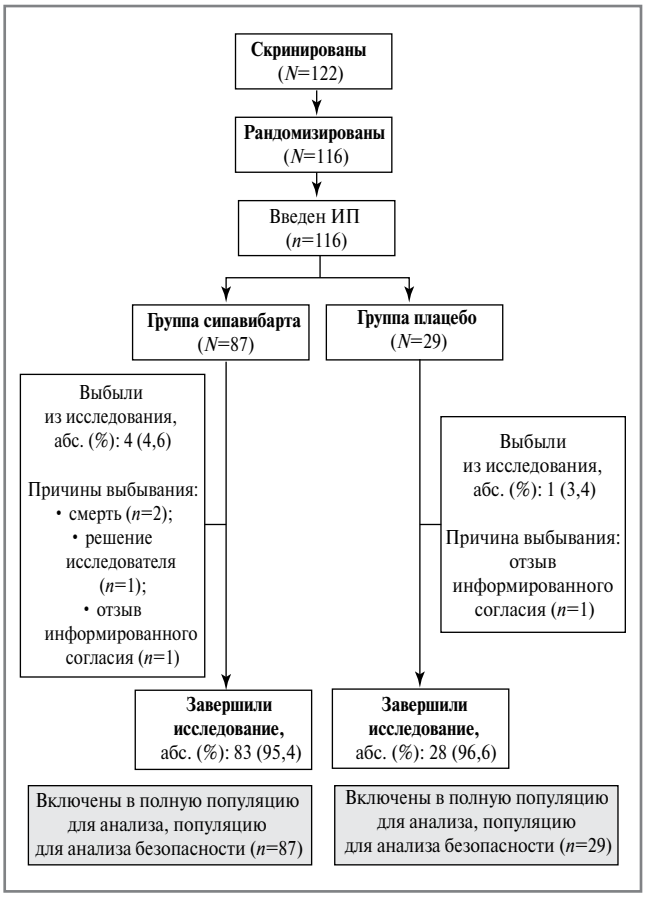


Рис. 2. **Распределение участников.**

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4: *N* – число участников на терапевтическую группу, *n* – число участников на категорию.

Fig. 2. **Disposition of participants.**

данных проведен в конце исследования после завершения визита 6 (дня 181) или досрочного выбывания из исследования всех участников. Базу данных закрыли 8 июля 2024 г.

Полная популяция для анализа (Full Analysis Set – FAS) совпадала с популяцией для анализа безопасности и включала всех рандомизированных участников, получивших исследуемую терапию в полном объеме или частично.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SAS® System (SAS Institute Inc., г. Кэри, штат Северная Каролина, США), версия 9.4.

Категориальные параметры представлены значениями частоты встречаемости и долями в процентах, а непрерывные параметры – в виде средних, геометрических средних (в применимых случаях), стандартных отклонений, геометрических стандартных отклонений (в применимых случаях), медиан, значений минимума и максимума, а также квартилей (в применимых случаях), с указанием числа наблюдений.

Размер выборки определяли на основании вероятностного подхода для отдельных событий. Выбор 2% порогового уровня для частоты НЯ основан на данных исследования PROVENT (D8850C00002/NCT04625725). Размер выборки, необходимый для выявления НЯ, встречающихся с частотой 2% или выше, с 80% статистической мощностью, составлял 80 участников. Исходя из предположения о частоте выбывания, составляющей около 5%, планировали рандомизировать 116 участников в соотношении 3:1 для

однократного внутримышечного введения сипавибарта или плацебо соответственно.

Результаты

С 29 сентября по 9 ноября 2023 г. в скрининг включены 122 пациента, 116 из которых рандомизированы в группу сипавибарта или плацебо. Всем рандомизированным участникам ввели ИП, в частности сипавибарт получили 87 человек, плацебо – 29 (**рис. 2**). Медиана продолжительности наблюдения составила 183 дня в группе сипавибарта и 181 день в группе плацебо.

В целом группы сипавибарта и плацебо были сравнимы по демографическим и другим исходным характеристикам (**табл. 1**), за исключением некоторых количественных различий, не оказывающих влияния на результаты анализа безопасности. Медиана возраста участников составляла 57,0 года (57,8% человек были в возрасте 18–60 лет), на долю женщин приходилось около половины (52,6%) исследуемой популяции, к европеоидной расе относились 99,1%.

Большая доля участников в группе сипавибарта по сравнению с группой плацебо ранее вакцинирована против COVID-19 (64,4 и 44,8% соответственно). Согласно протоколу не было разрешено применение вакцин для профилактики COVID-19 в течение 6 мес до визита 1, поэтому влияние статуса предшествующей вакцинации на оценку безопасности ИП расценивали как незначительное.

У 65,5% (57/87) и 58,6% (17/29) участников в группе сипавибарта и плацебо соответственно ранее зарегистрирован подтвержденный COVID-19.

Исследуемая популяция преимущественно представлена участниками с сопутствующими заболеваниями/состояниями, вызывающими нарушение иммунных функций (включая солидные опухоли в активной фазе и гематологические ЗНО, продолжающееся применение иммуносупрессивных препаратов, состояние после трансплантации солидных органов или гемопоэтических стволовых клеток); **табл. 2**.

Таблица 1. **Демографические и исходные характеристики**
Table 1. **Demographics, baseline characteristics**

Характеристики	Статистический параметр	Группа сипавибарта – 300 мг внутримышечно (*N*=87)	Группа плацебо (*N*=29)	Всего (*N*=116)
Возраст (лет)	*n*	87	29	116
	Средний (СО)	55,6 (12,61)	58,2 (11,78)	56,2 (12,41)
	Медиана	56,0	59,0	57,0
	Минимум, максимум	20, 85	35, 80	20, 85
Возрастная группа (лет), абс. (%)				
от ≥18 до <60		52 (59,8)	15 (51,7)	67 (57,8)
≥60		35 (40,2)	14 (48,3)	49 (42,2)
Пол, абс. (%)				
мужской		43 (49,4)	12 (41,4)	55 (47,4)
женский		44 (50,6)	17 (58,6)	61 (52,6)
Раса, абс. (%)				
европеоидная		86 (98,9)	29 (100)	115 (99,1)
монголоидная		1 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,9)
прочие		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
не указана		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Этническое происхождение, абс. (%)				
латиноамериканское		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
нелатиноамериканское		83 (95,4)	28 (96,6)	111 (95,7)
данные отсутствуют		4 (4,6)	1 (3,4)	5 (4,3)
Рост (см)	*n*	87	29	116
	Средний (СО)	171,0 (9,39)	170,7 (8,80)	170,9 (9,21)
	Медиана	170,0	170,0	170,0
	Минимум, максимум	152, 192	158, 188	152, 192
МТ (кг)	*n*	87	29	116
	Средняя (СО)	84,01 (18,568)	81,79 (19,403)	83,46 (18,720)
	Медиана	83,00	86,00	83,50
	Минимум, максимум	50,0, 143,0	52,2, 115,0	50,0, 143,0

 https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203103

Таблица 1. **Демографические и исходные характеристики (Окончание)**
Table 1. **Demographics, baseline characteristics (End)**

Характеристики	Статистический параметр	Группа сипавибарта – 300 мг внутримышечно (*N*=87)	Группа плацебо (*N*=29)	Всего (*N*=116)
ИМТ (кг/м²)	*n*	87	29	116
	Средний (СО)	28,7 (6,08)	27,8 (5,30)	28,5 (5,89)
	Медиана	28,0	27,0	28,0
	Минимум, максимум	18, 51	19, 39	18, 51
Статус предшествующей вакцинации против COVID-19				
Ранее проведенные вакцинации для профилактики COVID-19		56 (64,4)	13 (44,8)	69 (59,5)
Название бренда последней применявшейся вакцины против COVID-19*	КовиВак	1 (1,8)	0 (0,0)	1 (1,4)
	Спутник V/Спутник Лайт	54 (96,4)	12 (92,3)	66 (95,7)
	Прочие	1 (1,8)	0 (0,0)	1 (1,4)
	Неизвестно	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (1,4)
Количество ранее проведенных вакцинаций для профилактики COVID-19	*n*	56	13	69
	Среднее (СО)	1,8 (0,94)	1,5 (0,78)	1,8 (0,91)
	Медиана	2,0	1,0	2,0
	Минимум, максимум	1, 5	1, 3	1, 5
Ранее перенесенные случаи COVID-19				
Время (мес) от последнего зарегистрированного случая COVID-19	*n*	57	17	74
	Среднее (СО)	26,1 (11,20)	29,4 (8,55)	26,9 (10,69)
	Медиана	22,0	30,0	24,0
	Минимум, максимум	7, 47	14, 46	7, 47
Число предшествующих подтвержденных случаев COVID-19	*n*	57	17	74
	Среднее (СО)	1,2 (0,43)	1,1 (0,24)	1,1 (0,39)
	Медиана	1,0	1,0	1,0
	Минимум, максимум	1, 3	1, 2	1, 3
Приводили ли предшествующие случаи COVID-19 к госпитализациям в течение последних 6 мес?	Да	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Нет	57 (65,5)	17 (58,6)	74 (63,8)

Примечание. n – число участников в анализе применительно к непрерывным параметрам, число участников на категорию – применительно к категориальным параметрам, *N* – число участников на терапевтическую группу, СО – стандартное отклонение; *проценты основаны на числе ранее вакцинированных участников.

Оценка безопасности

Краткий обзор результатов оценки безопасности представлен в **табл. 3**.

В ходе исследования у 51,7% участников в группе сипавибарта и у 58,6% участников в группе плацебо зарегистрировано по крайней мере 1 НЯ, возникшее после введения ИП. Наиболее частые НЯ относились к инфекциям (в обеих группах – 34,5%). Между терапевтическими группами отсутствовали значимые различия по частоте отдельных категорий НЯ. Большинство НЯ по своей тяжести соответствовали 1 или 2-й степени. НЯ≥3 степени тяжести по Общим критериям терминологии НЯ в версии 5.0 (CTCAE) развивались со схожей частотой в обеих группах, ни в одном случае эти НЯ не были связаны с ИП согласно оценкам исследователей.

В общей сложности у 4 участников отмечены НЯ, возможно связанные с терапией: у 3 (3,4%) – в группе сипавибарта, у 1 (3,4%) – в группе плацебо (**табл. 4**). В основном спектр этих НЯ был ожидаем для препарата сипавибарт на основании данных, полученных в других клинических исследованиях.

В ходе исследования не зарегистрировано ни одного случая НЯОИ или НЯ, развивающихся сразу после введения ИП.

У 5/87 (5,7%) человек в группе сипавибарта и у 2/29 (6,9%) участников в группе плацебо развились СНЯ. Ни одно из СНЯ не расценено исследователями как возможно связанное с исследуемым препаратом.

У 14/87 (16,1%) человек в группе сипавибарта и у 7/29 (24,1%) участников в группе плацебо отмечены НЯМП. Ни

Таблица 2. **Иммунокомпрометирующие заболевания/состояния, наблюдавшиеся у ≥5% участников на момент включения в исследование, абс. (%)**

Table 2. **≥5% of participants in any treatment group with immunocompromising comorbidities/disease characteristics on baseline, abs. (%)**

Категория факторов риска	Группа сипавибарта – 300 мг внутримышечно (*N*=87)	Группа плацебо (*N*=29)	Всего (*N*=116)
Любой фактор риска	**87 (100)**	**29 (100)**	**116 (100)**
Ожирение, т.е. ИМТ≥30	**38 (43,7)**	**12 (41,4)**	**50 (43,1)**
Ожирение	38 (43,7)	12 (41,4)	50 (43,1)
Солидные опухоли в активной фазе и гематологические ЗНО	**31 (35,6)**	**10 (34,5)**	**41 (35,3)**
Хронический лимфолейкоз	10 (11,5)	4 (13,8)	14 (12,1)
ЗНО легких	3 (3,4)	2 (6,9)	5 (4,3)
Рак молочной железы	1 (1,1)	2 (6,9)	3 (2,6)
Продолжающийся прием иммуносупрессивных ЛП	**20 (23,0)**	**9 (31,0)**	**29 (25,0)**
Ревматоидный артрит	11 (12,6)	4 (13,8)	15 (12,9)
ХОБЛ	**13 (14,9)**	**5 (17,2)**	**18 (15,5)**
ХОБЛ	13 (14,9)	5 (17,2)	18 (15,5)
Состояние после трансплантации солидного органа или гемопоэтических стволовых клеток	**10 (11,5)**	**3 (10,3)**	**13 (11,2)**
Трансплантация сердца	6 (6,9)	1 (3,4)	7 (6,0)
Застойная СН	**6 (6,9)**	**3 (10,3)**	**9 (7,8)**
Хроническая СН	1 (1,1)	2 (6,9)	3 (2,6)
ХБП, скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²	**8 (9,2)**	**0 (0,0)**	**8 (6,9)**
ХБП	6 (6,9)	0 (0,0)	6 (5,2)

Таблица 3. **Общий обзор НЯ, абс. (%)**

Table 3. **Overall summary of adverse events, abs. (%)**

Категории НЯ	Группа сипавибарта – 300 мг внутримышечно (*N*=87)	Группа плацебо (*N*=29)	Всего (*N*=116)
Любые НЯ	45 (51,7)	17 (58,6)	62 (53,4)
Любые НЯ, возможно связанные с исследуемой терапией*	3 (3,4)	1 (3,4)	4 (3,4)
Любые НЯ≥3-й степени тяжести по CTCAE**	8 (9,2)	3(10,3)	11 (9,5)
НЯ≥3-й степени тяжести по CTCAE, возможно связанные с исследуемой терапией*	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Любые СНЯ	5 (5,7)	2 (6,9)	7 (6,0)
Пневмония (не связанная с COVID-19)	2 (2,3)	1 (3,4)	3 (2,6)
Бактериурия	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,9)
COVID-19	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,9)
Некротизирующий язвенный гингивостоматит	0 (0,0)	1 (3,4)	1 (0,9)
Перелом лучевой кости	0 (0,0)	1 (3,4)	1 (0,9)
Прогрессия ЗНО	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,9)
СНЯ, возможно связанные с исследуемой терапией*	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Любые СНЯ со смертельным исходом	2 (2,3)	0 (0,0)	2 (1,7)
СНЯ со смертельным исходом, возможно связанные с исследуемой терапией*	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Любые НЯОИ	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

одно из НЯМП не расценено исследователями как возможно связанное с исследуемой терапией.

У 2 участников в группе сипавибарта зарегистрированы НЯ со смертельным исходом, в частности 1 случай пневмонии (не связанной с COVID-19) у участника с хроническим лимфоцитарным лейкозом и вторичным иммунодефицитом, 1 случай прогрессирования ЗНО у участника с раком пищевода, которые привели к прекращению участия в исследовании. Оба случая обусловлены наличием у участников исследования тяжелой сопутствующей патологии и расценены исследователями как несвязанные с исследуемой терапией или COVID-19.

Обсуждение

Несмотря на высокую эффективность вакцин против COVID-19, сохраняется необходимость разработки методов защиты пациентов, имеющих риск недостаточного ИО на вакцинацию и развития тяжелых форм COVID-19. В качестве дополнительного метода профилактики в данной популяции могут быть использованы готовые нейтрализующие мАт. Безопасность препаратов для предэкспозиционной профилактики COVID-19 у пациентов с серьезными хроническими заболеваниями требует тщательного изучения.

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203103

Таблица 3. **Общий обзор НЯ, абс. (%) (Окончание)**
Table 3. **Overall summary of adverse events, abs. (%) (End)**

Категории НЯ	Группа сипавибарта – 300 мг внутримышечно (*N*=87)	Группа плацебо (*N*=29)	Всего (*N*=116)
Любые НЯМП	14 (16,1)	7(24,1)	21 (18,1)
НЯМП, возможно связанные с исследуемой терапией*	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Серьезные НЯМП, возможно связанные с исследуемой терапией*	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Любые НЯ, развивающиеся сразу после введения	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Любые НЯ, связанные с COVID-19	4 (4,6)	2 (6,9)	6 (5,2)
Любые НЯ, приведшие к выбыванию из исследования	2 (2,3)	0 (0,0)	2 (1,7)

*«Возможно связанные» определяется как наличие обоснованной возможности того, что НЯ вызвано терапией, согласно оценке исследователя. В тех случаях, когда ответы отсутствовали, явления учитываются как возможно связанные; **CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) – Общие критерии терминологии НЯ в версии 5.0.
Примечание. В таблицу включены НЯ, дата начала которых приходится на дату введения исследуемого препарата или после нее. Участники, у которых имелись множественные эпизоды, в рамках одной и той же категории, учтены в рамках соответствующей категории однократно, вне зависимости от числа эпизодов. НЯ, развивающееся сразу после введения, – любое НЯ, развившееся в течение 1 ч после проведения исследуемой терапии.

Таблица 4. **Перечень НЯ, возможно связанных с исследуемым препаратом, абс. (%)**
Table 4. **Adverse events possibly related to the study intervention, abs. (%)**

Системно-органный класс	Группа сипавибарта – 300 мг внутримышечно (*N*=87)	Группа плацебо (*N*=29)
Предпочтительный термин MedDRA 26.1 от сентября 2023 г.*		
Любые НЯ, возможно связанные с исследуемым препаратом	3 (3,4)	1 (3,4)
Желудочно-кишечные нарушения	1 (1,1)	0 (0,0)
Тошнота	1 (1,1)	0 (0,0)
Общие нарушения и реакции в месте введения	1 (1,1)	0 (0,0)
Гематома в месте инъекции	1 (1,1)	0 (0,0)
Инфекции и инвазии	1 (1,1)	0 (0,0)
Вагинальная инфекция	1 (1,1)	0 (0,0)
Лабораторные и инструментальные данные	0 (0,0)	1 (3,4)
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	0 (0,0)	1 (3,4)
Повышение уровня аспартатаминотрансферазы	0 (0,0)	1 (3,4)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	2 (2,3)	0 (0,0)
Артралгия	1 (1,1)	0 (0,0)
Миалгия	1 (1,1)	0 (0,0)

Примечание. Участники, у которых имелись множественные эпизоды в рамках одной и той же категории, учтены в рамках соответствующей категории однократно; *MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) – Медицинский словарь для регуляторной деятельности.

Сипавибарт является новым нейтрализующим мАт против SARS-CoV-2. В клиническом исследовании NOVELLA продемонстрирован приемлемый профиль безопасности сипавибарта в качестве средства доконтактной профилактики у российских участников, имеющих повышенный риск развития тяжелой формы COVID-19. Общая частота, тяжесть и спектр НЯ, зарегистрированных в ходе исследования, не предполагают каких-либо проблем безопасности и отражают показатели, обычно наблюдаемые у данной популяции, преимущественно состоящей из иммунокомпрометированных пациентов. Относительно высокая общая частота НЯ в обеих группах обусловлена наличием у участников хронических заболеваний, что подчеркивает важность проведения профилактики тяжелого течения COVID-19 у приведенной сложной категории пациентов.

Данные по безопасности, полученные в ходе исследования NOVELLA, соответствуют известному профилю безопасности препарата сипавибарт.

Заключение

Результаты исследования NOVELLA поддерживают применение сипавибарта для предэкспозиционной профилактики COVID-19 в популяции пациентов с высоким риском развития тяжелых форм заболевания. Полная программа разработки препарата сипавибарт включает крупномасштабное международное исследование (NCT05648110) с участием более 3 тыс. человек со схожими исходными характеристиками, результаты которого позволили всесторонне охарактеризовать его клиническую эффективность, нейтрализующую активность и безопасность.

Раскрытие интересов. Н.А. Кравцова, М.С. Шустова являются сотрудниками ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Остальные авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. N.A. Kravtsova, M.S. Shustova are employees of AstraZeneca Pharmaceuticals LLC. The remaining authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публи-

кации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальными этическими комитетами ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (протокол №04-23 от 17.04.2023), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (протокол №11 от 16.10.2023), ГБУЗ ГКБ №52 (протокол №08/0823 от 30.08.2023), ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №19 от 28.09.2023), Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (протокол №17 от 22.09.2023), Комитетом по этике при ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» (протокол №8 от 26.09.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Almazov National Medical Research Centre (protocol №04-23 dated from 17.04.2023), Blokhin National Medical Research Center of Oncology (protocol №11 dated from16.10.2023), City Clinical Hospital №52 (protocol №08/0823 dated from 30.08.2023), Nasonova Research Institute of Rheumatology (protocol №19 dated from 28.09.2023), Independent Interdisciplinary Committee for the Ethical Review of Clinical Trials (protocol №17 dated from 22.09.2023), Ethics Committee at Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center (protocol №8 dated from 26.09.2023). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Источник финансирования. Исследование проведено при финансовой поддержке компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The study was conducted with the financial support by AstraZeneca Pharmaceuticals LLC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ЗНО – злокачественное новообразование
ИМТ – индекс массы тела
ИО – иммунный ответ
ИП – исследуемый препарат
ЛП – лекарственный препарат
мАт – моноклональное антитело
НЯ – нежелательное явление
НЯМП – нежелательное явление, повлекшее обращение за медицинской помощью
НЯОИ – нежелательное явление, представляющее особый интерес
СН – сердечная недостаточность
СНЯ – серьезное нежелательное явление
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
COVID-19 – новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing – 5 May 2023. Available at: https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---5-may-2023. Accessed: 05.11.2024.
2. Информация о случаях госпитализации и смерти от новой коронавирусной инфекции в РФ за 41-ю неделю 2024 г. Режим доступа: https://объясняем.рф/stopkoronavirus/v-rossii-za-nedelyu-vyzdoroveli-25-321-chelovek. Ссылка активна на 05.11.2024 [Informatsiia o sluchaiakh gospitalizatsii i smerti ot novoi koronavirusnoi infektsii v RF za 41-iu nedeliu 2024 g. Available at: https://ob"iasniaem.rf/stopkoronavirus/v-rossii-za-nedelyu-vyzdoroveli-25-321-chelovek. Accessed: 05.11.2024 (in Russian)].
3. COVID-19 Epidemiological Update Edition 172 published 9 October 2024. Available at: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports. Accessed: 05.11.2024.
4. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Минздрава России, версия 18 от 26.10.2023. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf. Ссылка активна на 05.11.2024 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii, versiia 18 ot 26.10.2023. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf. Accessed: 05.11.2024 (in Russian)].
5. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., и др. Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования из России. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2023;19(1):4-10 [Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Arterial Hypertension and Severe COVID-19 in Hospitalized Patients: Data from a Cohort Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2023;19(1):4-10 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-10
6. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицировАние SARS-CoV-2» (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):32-47 [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. ACTIV SARS-CoV-2 registry (Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients). Assessment of impact of combined original comorbid diseases in patients with COVID-19 on the prognosis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(1):32-47 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201320
7. Авдеев С.Н., Чуланов В.П., Алексеева Е.И., и др. Бремя COVID-19 в гетерогенной популяции иммунокомпрометированных пациентов – реалии постпандемии. *Терапевтический архив.* 2023;95(8):722-9 [Avdeev SN, Chulanov VP, Alexeeva EI, et al. The burden of COVID-19 in a heterogeneous population of immunocompromised patients – realities of the postpandemic. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(8):722-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.08.202391
8. Evans RA, Dube S, Lu Y, et al. Impact of COVID-19 on immunocompromised populations during the Omicron era: insights from the observational population-based INFORM study. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;35:100747. DOI:10.1016/j.lanepe.2023.100747

9. Ketkar A, Willey V, Pollack M, et al. Assessing the risk and costs of COVID-19 in immunocompromised populations in a large United States commercial insurance health plan: the EPOCH-US Study. *Curr Med Res Opin.* 2023;39(8):1103-18. DOI:10.1080/03007995.2023.2233819
10. Роппельт А.А., Маркина У.А., Бобрикова Е.Н., и др. Течение новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у взрослых пациентов с врожденными дефектами иммунитета. *Российский аллергологический журнал.* 2024;21(2):216-29 [Roppelt AA, Markina UA, Bobrikova EN, et al. New coronavirus infection SARS-CoV-2 in adult patients with inborn errors of immunity. *Russian Journal of Allergy.* 2024;21(2):216-29 (in Russian)]. DOI:10.36691/RJA16521
11. Баймаканова Г.Е., Хатьков И.Е., Дудина Г.А., и др. Клинический портрет пациента с COVID-19. Опыт многопрофильной клиники. *Терапевтический архив.* 2021;93(11):1283-9 [Baimakanova GE, Khatkov IE, Dudina GA, et al. Clinical portrait of a patient with COVID-19. The experience of a multidisciplinary clinic. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(11):1283-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.11.201191
12. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386(23):2188-200. DOI:10.1056/NEJMoa2116620
13. Роппельт А.А., Лебедкина М.С., Чернов А.А., и др. Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19 препаратом тиксагевимаб/цилгавимаб у взрослых московских пациентов с первичными иммунодефицитами. *Терапевтический архив.* 2023;95(1):78-84 [Roppelt AA, Lebedkina MS, Chernov AA, et al. Pre-exposure prophylaxis of new COVID-19 coronavirus infection with tixagevimab/cilgavimab in adult Moscow patients with primary immunodeficiencies. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(1):78-84 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.01.202088
14. Никонова А.А., Файзулоев Е.Б., Грачева А.В., и др. Генетическое разнообразие и эволюция биологических свойств коронавируса SARS-CoV-2 в условиях глобального распространения. *ACT NATUR.* 2021;13(3):77-89 [Nikonova AA, Faizuloev EB, Gracheva AV, et al. Genetic Diversity and Evolution of the Biological Features of the Pandemic SARS-CoV-2. *Acta Naturae.* 2021;13(3):77-88 (in Russian)]. DOI:10.32607/actanaturae.11337
15. Fomina DS, Lebedkina MS, Iliukhina AA, et al. Real-world clinical effectiveness of Tixagevimab/Cilgavimab and Regdanvimab monoclonal antibodies for COVID-19 treatment in Omicron variant-dominant period. *Front Immunol.* 2023;14:1259725. DOI:10.3389/fimmu.2023.1259725
16. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, et al. Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. *N Engl J Med.* 2022;386(15):1475-47. DOI:10.1056/NEJMc2201933
17. Francica JR, Cai Y, Diallo S, et al. 1355. The SARS-CoV-2 Monoclonal Antibody AZD3152 Potently Neutralizes Historical and Emerging Variants and is Being Developed for the Prevention and Treatment of COVID-19 in High-risk Individuals. *Open Forum Infect Dis.* 2023;10(Suppl. 2):ofad500.1192. DOI:10.1093/ofid/ofad500.1192
18. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281-92.e6. DOI:10.1016/j.cell.2020.02.058
19. Ouyang J, Zaongo SD, Harypursat V, et al. SARS-CoV-2 pre-exposure prophylaxis: A potential COVID-19 preventive strategy for high-risk populations, including healthcare workers, immunodeficient individuals, and poor vaccine responders. *Front Public Health.* 2022;10:945448. DOI:10.3389/fpubh.2022.945448
20. Авдеева Ж.И., Солдатов А.А., Мосягин В.Д., Медуницын Н.В. Проблемы, связанные с нежелательной иммуногенностью биотехнологических лекарственных препаратов (терапевтических белков). Сообщение 2. Клинические аспекты. *Иммунология.* 2019;40 (4):29-40 [Avdeeva ZhI, Soldatov AA, Mosyagin VD, Medunitsyn NV. The problems connected with unwanted immunogenicity of biotechnological medicines (therapeutic proteins). Part 2. Clinical aspects. *Immunologiya.* 2019;40(4):29-40 (in Russian)]. DOI:10.24411/0206-4952-2019-14004
21. ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(5):622-35. DOI:10.1016/S1473-3099(21)00751-9
22. Patel DR, Macpherson L, Bohm M, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose, Rapidly Infused Bamlanivimab and Etesevimab: Phase 3 BLAZE-1 Trial for Mild-to-Moderate COVID-19. *Infect Dis Ther.* 2024;13(10):2123-14. DOI:10.1007/s40121-024-01031-z

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.11.2024

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203003

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Фенотипические кластеры и профиль биомаркеров у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка

Н.А. Драгомирецкая✉, А.В. Толмачева, А.А. Иванников, И.И. Шведов, А.В. Беляков, К.Р. Агаларова, В.И. Подзолков

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

Аннотация

Цель. Изучить профиль кардиобиомаркеров (N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида – NT-proBNP, растворимого стимулирующего фактора роста, кодируемого геном 2, – sST2, галектина-3, копептина) в кластерах, выделенных на основании клинико-анамнестических и функциональных данных, у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной (ХСНсФВ) и умеренно сниженной фракцией выброса (ХСНунФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Материалы и методы. В исследование включены 135 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ>40%. Все больные подписали информированное согласие.

Результаты. В исследовании пациенты были старшего возраста – 76 [65; 82] лет; 56% – женщины. Наиболее частыми коморбидными заболеваниями явились гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца, в том числе перенесенный острый инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек (ХБП), ожирение и фибрилляция предсердий (ФП). В ходе кластерного анализа выделено 4 кластера: 1-й – ишемический, в котором преобладали мужчины в возрасте 64,0 [57,5; 76,3] года с ишемической болезнью сердца и перенесенным инфарктом миокарда и хронической обструктивной болезнью легких; 2-й – гипертонический, представленный пожилыми женщинами 80,0 [74,3; 85,5] года с гипертонической болезнью; 3-й – дезадаптивный с полиорганной дисфункцией – представлен пожилыми женщинами, имеющими ФП, признаки легочной гипертензии, более низкую ФВ ЛЖ (48 [43; 54]%) и ХБП; 4-й – кардиометаболический – включал пациенток в возрасте 71,0 [60,0; 78,0] года, страдающих ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, ХБП и ФП. У больных 3-го кластера выявлены более высокие концентрации NT-proBNP (1640 [746; 2218] пг/мл; p=0,0015), sST2 (25,2 [17,0; 54,5] нг/мл) и галектина-3 – 11,8 [9,5; 14,3] нг/мл и наибольшая однолетняя летальность – 33,3%.

Заключение. Выделено 4 кластера больных с ХСН с ФВ ЛЖ>40%: ишемический, гипертонический, кардиометаболический и дезадаптивный с полиорганной дисфункцией, отличающийся более высокими показателями NT-proBNP и худшим прогнозом выживаемости. Эти результаты подтверждают гетерогенность ХСНсФВ и ХСНунФВ и создают предпосылки для разработки персонифицированных подходов к терапии.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, умеренно сниженная фракция выброса, фенотипирование, кардиальные биомаркеры, кластеры, коморбидность

Для цитирования: Драгомирецкая Н.А., Толмачева А.В., Иванников А.А., Шведов И.И., Беляков А.В., Агаларова К.Р., Подзолков В.И. Фенотипические кластеры и профиль биомаркеров у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. Терапевтический архив. 2024;96(12):1137–1143. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203003

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к его наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях нарушения баланса нейрогормональных систем, сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей и проявляющийся комплексом симптомов: одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости [1].

По данным современных эпидемиологических исследований, более 50% всех пациентов с ХСН имеют сохраненную (ХСНсФВ) и умеренно сниженную фракцию выброса

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Драгомирецкая Наталья Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского.
E-mail: dragomiretskaya_n_a@staff.sechenov.ru

✉**Natalia A. Dragomiretskaya.**
E-mail: dragomiretskaya_n_a@staff.sechenov.ru;
ORCID: 0000-0002-6531-6255

Толмачева Анастасия Витальевна – аспирант каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Anastasia V. Tolmacheva. ORCID: 0000-0001-6319-4162

Иванников Александр Александрович – аспирант каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Alexander A. Ivannikov. ORCID: 0000-0002-9738-1801

Шведов Илья Игоревич – аспирант каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Ilya I. Shvedov. ORCID: 0000-0001-9722-6097

Беляков Артем Владиславович – студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Artyom V. Belyakov. ORCID: 0000-0003-3071-4349

Агаларова Камила Руслановна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Kamila R. Agalarova. ORCID: 0009-0009-4722-5526

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Valery I. Podzolkov. ORCID: 0000-0002-0758-5609

ORIGINAL ARTICLE

Phenotypic clusters and biomarkers profile in patients with chronic heart failure with preserved and mildly reduced left ventricular ejection fraction

Natalia A. Dragomiretskaya✉, Anastasia V. Tolmacheva, Alexander A. Ivannikov, Ilya I. Shvedov, Artyom V. Belyakov, Kamila R. Agalarova, Valery I. Podzolkov

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

Abstract

Aim. To study the profile of cardiac biomarkers (NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide, sST2 – soluble growth stimulation expressed gene 2, galectin-3, copeptin) in clusters of patients with chronic heart failure with preserved (CHFpEF) and mildly reduced (CHFmrEF) left ventricular (LV) ejection fraction (EF).

Materials and methods. The study included 135 patients with CHF and LV EF>40%. All patients signed informed consent.

Results. Patients in the study were of senior age – 76 [65; 82] years; 56% are women. The most common comorbid diseases were hypertension and ischemic heart disease, including previous AMI, CKD, obesity and AF. During the cluster analysis, 4 clusters were identified: 1 – "ischemic", in which men aged 64 [57.5; 76.3] years old with coronary artery disease and previous myocardial infarction and COPD. 2 – "hypertensive", represented by elderly women 80.0 [74.3; 85.5] years old with arterial hypertension. 3 – "maladaptive with multiple organ disorders" – represented by elderly women with AF, signs of pulmonary hypertension, lower LV EF (48 [43; 54]%) and CKD. 4 – "cardiometabolic" – included female patients aged 71 [60.0; 78.0] years old, with obesity and type 2 diabetes, CKD and AF. In patients of cluster 3 there were higher concentrations of NT-proBNP (1640 [746; 2218] pg/ml; p=0.0015), sST2 (25.2 [17.0; 54.5] ng/ml) and galectin-3 – 11.8 [9.5; 14.3] ng/ml and the highest one-year mortality rate – 33.3%.

Conclusion. Four distinct clusters of CHF with LV EF>40% patients were identified that differed in clinical characteristics, heart failure biomarkers and prognosis: ischemic, hypertensive, cardiometabolic and maladaptive with multiple organ dysfunction. These results confirm the heterogeneity of CHFpEF and CHFmrEF and create the prerequisites for the development of personalized approaches to therapy.

Keywords: chronic heart failure, preserved left ventricular ejection fraction, mildly reduced left ventricular ejection fraction, phenotyping, cardiac biomarkers, clusters, comorbidities

For citation: Dragomiretskaya NA, Tolmacheva AV, Ivannikov AA, Shvedov II, Belyakov AV, Agalarova KR, Podzolkov VI. Phenotypic clusters and biomarkers profile in patients with chronic heart failure with preserved and mildly reduced left ventricular ejection fraction. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1137–1143. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203003

(ХСНунФВ) левого желудочка (ЛЖ) [2, 3]. Более значимый рост числа пациентов с диастолической дисфункцией специалисты объясняют увеличением средней продолжительности жизни населения и увеличением бремени заболеваний, являющихся основными этиологическими факторами ХСНсФВ, таких как гипертоническая болезнь (ГБ), ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД 2), фибрилляция предсердий (ФП) и др. [4]. Гетерогенность этиологических факторов и коморбидных заболеваний, многообразие патогенетических механизмов и отсутствие четких фармакологических подходов к лечению синдрома ХСНсФВ и ХСНунФВ создают основу для более детального изучения данных подгрупп больных. Одним из перспективных и изучаемых направлений по преодолению разнородности в группах пациентов с ФВ ЛЖ>40% является фенотипориентированный подход к диагностике и лечению указанного синдрома [5, 6].

В соответствии с клиническими рекомендациями повышенный уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (НУП) – NT-proBNP – в сыворотке крови в настоящее время служит «золотым стандартом» лабораторной диагностики ХСНсФВ и ХСНунФВ и рассматривается как маркер неблагоприятного прогноза ХСН [1]. Однако повышение одного этого показателя не может характеризовать активацию всех звеньев патогенеза ХСН, в связи с чем для выявления полиорганных нарушений и оценки прогноза продолжает разрабатываться мультимаркерная диагностическая стратегия с применением комплекса биомаркеров с разными патофизиологическими эффектами [7, 8].

Очевидно, что необходимость использования панели из нескольких биологически активных молекул объясняется большим разнообразием и сложностью биохимических процессов и нейрогуморальных взаимоотношений, приводящих к клиническим проявлениям ХСН. При этом мультимаркерный подход должен быть персонифицирован, т.е. направлен на детальное выявление наиболее значимых особенностей течения заболевания у конкретных пациентов [8–10]. В связи с этим важным становится поиск новых диагностических и прогностических биомаркеров фиброза и миокардиального стресса [11, 12], из которых наиболее актуальными и широко изучаемыми являются стимулирующий фактор роста, кодируемый геном 2 (growth stimulation expressed gene 2 – ST2), галектин-3 и нейрогормон копептин [13–15].

Идентификация и характеристика фенотипов ХСН, в том числе с использованием различных биомаркеров, необходимы как для лучшего понимания патофизиологии ХСНсФВ и ХСНунФВ, так и для оптимизации стратегий лечения и улучшения прогноза пациентов. Однако в настоящее время данные о фенотипических группах больных с ХСНсФВ и ХСНунФВ весьма немногочисленны и противоречивы, и в ранее проведенных исследованиях редко учитываются уровни кардиобиомаркеров (КБМ), что и определило **цель** нашего **исследования**: на основании использования клинико-анамнестических, антропометрических и функциональных характеристик провести кластерный анализ пациентов с ХСНсФВ и ХСНунФВ ЛЖ и изучить уровни КБМ миокардиального стресса – NT-proBNP, фиброза – растворимого (soluble) ST2 (sST2), галектина-3 и нейрогормона копептина в выделенных кластерах.

Материалы и методы

В проспективное одноцентровое исследование включены 135 пациентов (76 женщин и 59 мужчин) с ФВ ЛЖ>40%, госпитализированных в терапевтическую клинику УКБ №4 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» с клиникой ХСН II–IV функционального класса. Критериями включения были диагноз ХСН, установленный на основании клинической картины заболевания,

повышения NT-proBNP>125 пг/мл, параметров ЭхоКГ, возраст старше 18 лет. Критериями невключения явились отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, возрас младше 18 лет, беременность и кормление грудью, ФВ ЛЖ<40% на момент данной госпитализации или в анамнезе, наличие таких сопутствующих заболеваний, как злокачественные новообразования, острая и тяжелая хроническая болезнь почек (ХБП) со снижением скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, СКФCKD-EPI) <15 мл/мин/1,73 м^2 и печени, воспалительные заболевания, активная острая или хроническая инфекция, анемия тяжелой степени, СД 1-го типа.

При проведении исследования были соблюдены положения Хельсинкской декларации. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (протокол №22-22 от 03.11.2022).

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование выполнялось всем больным в соответствии с российскими стандартами проведения ЭхоКГ у взрослых [16] трансторакальным методом на аппарате TOSHIBA XARIO SSA-660A (Япония). ФВ ЛЖ определяли методом Simpson, величину систолического давления в легочной артерии (СДЛА) рассчитывали с помощью модифицированного уравнения Бернулли на основании скорости трикуспидальной регургитации. Легочной гипертензией считали превышение максимального значения СДЛА в покое >30 мм рт. ст.

Всем больным наряду со стандартным физикальным, лабораторным и инструментальным обследованием проводилось количественное определение уровня сывороточных биомаркеров (NT-proBNP, sST2, галектина-3, копептина) плазмы крови методом иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку результатов проводили в программах Statistica 12.0, Jamovi 3.2.2. При статистической обработке данных для количественных переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (*M*) ± стандартное отклонение (σ); для переменных с ненормальным распределением – медиану, 25-й и 75-й перцентили – *Me* [*Q*25; *Q*75]. Достоверность различий средних значений оценивали с помощью: *t*-критерия Стьюдента (*p* – при нормальном распределении) и *U*-критерия Манна–Уитни (*p* – для переменных с ненормальным распределением). При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий χ^2 по Пирсону. Для выявления статистически значимых различий между группами применен критерий Краскела–Уоллиса (one-way ANOVA) с последующим анализом парных различий. Статистически значимым для всех используемых параметров принималось значение менее 0,05. Кластерный анализ выполнен на языке программирования Python версии 3.11, с использованием библиотек Pandas, Numpy и Scikit-learn. Для кластерного анализа использовался алгоритм k-средних, оценку качества разделения кластеров проводили на основании значения силуэтной меры связывания, равного 0,02. Оценку выживаемости проводили через 12 мес после включения пациента в исследование. Для анализа 12-месячной выживаемости применен метод Каплана–Мейера, для сравнения кривых использовали log-rank test.

Параметр	Кластер, %			
	1 (*n*=30)	2 (*n*=42)	3 (*n*=30)	4 (*n*=33)
Пол				
женский	63,3	38,1	36,7	39,4
мужской	36,7	61,9	63,3	60,6
Возраст старше 75 лет	26,7	71,4	70,0	33,3
ГБ	93,3	100	93,3	97,0
ИБС	80,0	73,8	53,3	54,5
ПИКС	63,3	42,9	36,7	33,3
ФП	23,0	31,0	90,0	72,7
СД 2-го типа	23,3	26,2	13,3	48,5
ХОБЛ	33,3	16,7	23,3	18,2
Пневмония	20,0	33,3	53,3	51,5
Анемия	13,3	19,0	23,3	18,2
СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2	6,7	85,7	86,7	87,9
Индекс массы тела >30 кг/м^2	80,0	33,3	23,3	100
СДЛА>30 мм рт. ст.	26,7	23,8	90,0	45,5

***Рис.* 1. Тепловая карта результатов кластерного анализа пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ>40%.** Кластерный анализ выполнен на языке программирования Python версии 3.11 с использованием библиотек Pandas, Numpy и Scikit-learn с применением алгоритма k-средних.

Примечание. ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

***Fig. 1.* Clustered heat map of patients with chronic heart failure with left ventricular ejection fraction <40%.** Cluster analysis was performed in the Python programming language version 3.11, using the Pandas, Numpy and Scikit-learn libraries using the k-means algorithm.

Результаты

Пациенты, включенные в исследование, были преимущественно старшего возраста – 76 [65; 82] лет; 56% из них – женщины. Наиболее частыми коморбидными заболеваниями явились ГБ (96,3%) и ишемическая болезнь сердца – ИБС (67,4%), в том числе перенесенный острый инфаркт миокарда – ОИМ (41,5%), ХБП (68,8%), ожирение (60,7%), постоянная и пароксизмальная форма ФП (51,1%).

На основании кластерного анализа с использованием клинико-анамнестических, антропологических и функциональных характеристик выделено 4 фенотипические группы, данные о которых представлены на **рис. 1** в виде тепловой карты.

В 1-м кластере (*n*=30, 22%) преобладали относительно молодые пациенты мужского пола, в возрасте 64,0 [57,5; 76,3] года с сохраненной ФВ ЛЖ (56 [49; 61]%), страдающие ГБ (93%) и ИБС (90%), в том числе с перенесенным ОИМ в анамнезе (57%), что позволило обозначить данный фенотип как **ишемический**. Среди некардиальных коморбидных заболеваний в этом кластере отмечен высокий процент хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (33%), что соответствует высокой частоте позитивного статуса курения.

Во 2-м кластере (*n*=42, 31%) преобладали пациенты женского пола (61,9%) более старшего возраста по сравнению с другими группами – 80,0 [74,3; 85,5] года, имеющие длительный анамнез ГБ (100%) и клинические признаки поражения органов-мишеней в виде ИБС и ХБП. Данный фенотип получил название **«гипертонический»**. Медиана ФВ ЛЖ составила 56 [50; 62]%.

В 3-м кластере (*n*=30, 22%) отмечена высокая частота встречаемости лиц женского пола (63,3%) старшего воз-

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203003

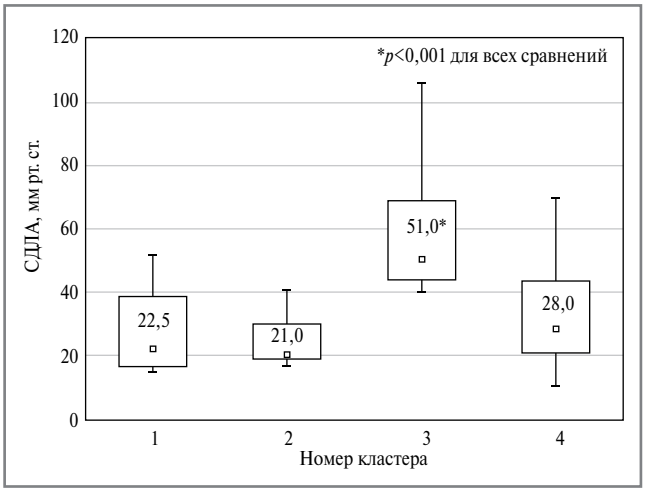


***Рис. 2.* Показатели СДЛА в кластерах пациентов.** При сравнении групп использовали критерий Краскела–Уоллиса.

***Fig. 2.* Pulmonary artery systolic pressure in patient clusters.** The Kruskal–Wallis test was used.

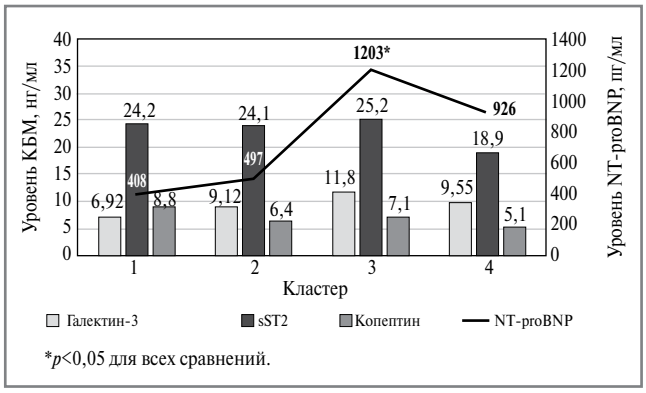


***Рис. 3.* Показатели КБМ в исследуемых кластерах.** По основной оси (столбчатые диаграммы) – уровни галектина-3, sST2, копептина (нг/мл). По вспомогательной оси (линейный график) – уровни NT-proBNP (пг/мл).

***Fig. 3.* Cardiac biomarkers in the clusters.** The main axis (bar graphs) shows levels of galectin-3, sST2, copeptin (ng/ml). The extra axis (line graph) shows NT-proBNP levels (pg/ml).

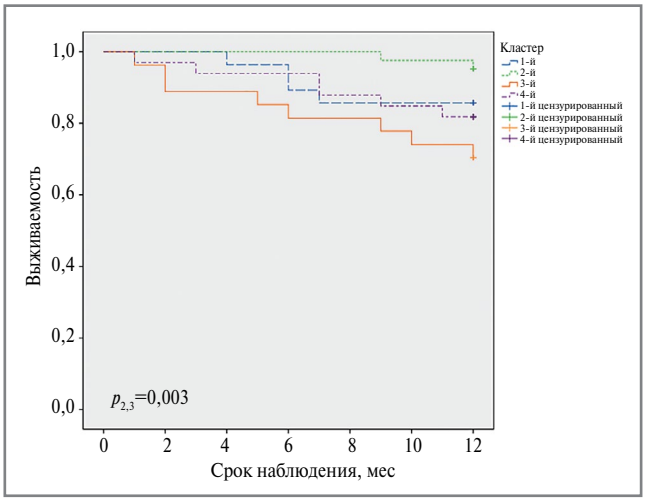


***Рис. 4.* Кривые 12-месячной выживаемости Каплана–Мейера пациентов в кластерах (logrank test).**

***Fig. 4.* 12-month Kaplan–Meier survival curves of patients by cluster (logrank test).**

раста, 90% которых страдали пароксизмальной или постоянной формой ФП и имели ЭхоКГ-признаки легочной гипертензии. Медиана максимального СДЛА по данным ЭхоКГ составила 51 [44,5; 68,5] мм рт. ст., что было значимо выше по сравнению с показателями в других кластерах (p<0,05; **рис. 2**). У 90% имелось снижение показателя СКФ CKD-EPI – менее 60 мл/мин/1,73 м^2, а у 17% – менее 30 мл/мин/1,73 м^2. В 23% случаев диагностирована анемия легкой и средней степени тяжести. Для пациентов 3-го кластера также характерными явились значимо более низкие показатели ФВ ЛЖ – 48 [43; 54]% (p<0,05). С учетом всех выявленных особенностей данный фенотип обозначен как **дезадаптивный с полиорганной дисфункцией**.

Последний 4-й кластер (n=33, 25%) представлен относительно молодыми (до 75 лет) больными женского пола (60,6%). Все они имели ожирение различной степени выраженности, у 48,5% диагностирован СД 2, у 25% – нарушение толерантности к углеводам, что позволило обозначить его как **кардиометаболический**. Помимо метаболических нарушений у пациентов отмечалась высокая частота встречаемости ХБП (87,9%) и ФП (72,7%).

При оценке профиля КБМ у больных 3-го кластера выявлены наиболее высокие концентрации NT-proBNP, sST2 и галектина-3. Однако уровня статистической значимости достигли только различия уровня NT-proBNP (p=0,0015; **рис. 3**).

Пациенты 3-го кластера отличались не только бóльшим количеством кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний, более выраженными структурно-функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы, высокими уровнями КБМ и полиорганной дисфункцией, но и максимальными показателями 12-месячной летальности – 33,3% (**рис. 4**).

Значимые различия выживаемости выявлены при сравнении 2 и 3-го кластеров. Достоверных различий однолетней летальности между другими кластерами не обнаружено.

Обсуждение

В настоящее время именно пациенты с ФВ ЛЖ>40% составляют наибольший пул всех больных с ХСН, и с каждым годом их число продолжает расти [3]. Взаимное влияние множества коморбидных заболеваний, сложность патофизиологических механизмов и обусловленные этими факторами особенности клинической картины считаются основными причинами ограниченности эффективных вариантов лечения пациентов данных подгрупп [6, 14]. Эти особенности стали причиной формирования нового диагностического подхода, а именно разделения пациентов на фенотипические кластеры с целью выделения более однородных групп для персонализированной оценки прогноза и определения подхода к терапии [5].

Вместе с тем анализ доступных данных литературы показал, что не сформировано общепринятое представление о кластерах больных с ХСНсФВ>40% и не разработано универсальной клинико-лабораторной модели каждого кластера. Именно поэтому в настоящий момент под фенотипами ХСН по умолчанию понимаются группы, выделяемые только на основании величины ФВ ЛЖ.

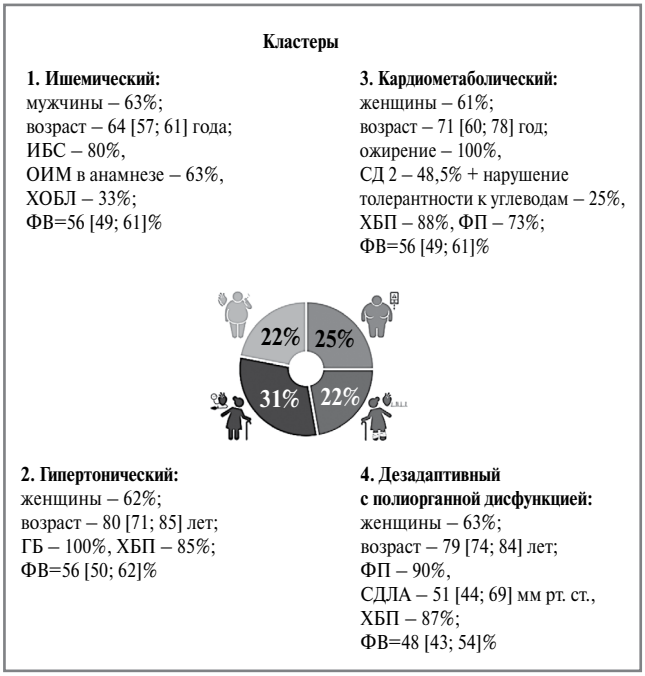


Рис. 5. **Фенотипические кластеры пациентов с ХСНсФВ и ХСНунФВ.**

Fig. 5. **Phenotypic clusters of patients with chronic heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction.**

Попытки создания более персонализированных моделей течения ХСНсФВ проводятся примерно 10 лет. Авторы сообщают о выделении от 3 до 7 фенотипических кластеров, основанных на оценке как кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний, так и основных механизмов, лежащих в основе патогенеза ХСНсФВ [6, 17–19]. Одним из первых исследований по фенотипированию пациентов с ХСНсФВ стала работа S. Shah и соавт. (2015 г.) [17], в которой среди пациентов с ХСНсФВ выделено 3 кластера: 1-й – относительно молодые пациенты с низкими уровнями BNP и низким риском госпитализации и смерти; 2-й – пациенты с ожирением, высокой распространенностью СД 2 и синдрома обструктивного апноэ во время сна; 3-й – более пожилые коморбидные пациенты с большей выраженностью почечной дисфункции, наличием легочной гипертензии, дисфункцией правого желудочка и высокими уровнями BNP.

Следует обратить внимание на то, что в основе выделения фенотипов ХСН авторами положены такие функциональные, анамнестические и антропометрические показатели, как ФВ ЛЖ, возраст пациентов, наличие ожирения, ГБ, ИБС, СД 2, признаки почечной дисфункции, а также уровни NT-proBNP, которые использовались и в нашем исследовании. Данные параметры также применялись для фенотипирования в ставшем классическим крупном исследовании Шведского регистра СН [6], включающем 6909 пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ>50%. По сравнению с нашим исследованием пациенты Шведского регистра были несколько более старшего возраста – 80 [72; 86] лет, но основную когорту также представляли лица женского пола с высокой распространенностью ГБ, ИБС и ФП. В результате кластерного анализа авторами выделено 5 фенотипических групп: 1-й кластер (10% пациентов) – молодые пациенты с низким бременем сопутствующих заболеваний и высокой долей имплантируемых внутрисердечных устройств; у пациентов 2-го кластера (30%) отмечалась высокая частота встречаемости ГБ и ФП без СД 2; пациенты 3-го кластера (25%) отличались более старшим возрастом и имели множество сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний; пациенты 4-го кластера (15%) страдали ожирением, СД 2 и ГБ; 5-й кластер (20%) представлен пациентами старшего возраста с ИБС, ГБ и ХБП, которым чаще всего назначались диуретики. Худший прогноз отмечен у наиболее коморбидных пациентов 3 и 5-го кластеров.

Сведения об использовании кластерного анализа в фенотипировании больных с ХСН без систолической дисфункции имеются и в отечественной литературе, что указывает на глобальность проблемы и заинтересованность ученых всего мира в поиске путей ее решения. В исследовании Ф.Т. Агеева и соавт. основной целью выделения фенотипов заявлена разработка теоретической базы для персонализированного подхода к лечению сердечно-сосудистых заболеваний [19].

Хотя данные представленных исследований имеют много общих черт с результатами нашей работы, но нельзя не отметить и наличие в каждом из них индивидуальных черт, обусловленных особенностями выборки, критериями включения и невключения пациентов и поставленными целями. Наше исследование имело некоторые особенности по сравнению с ранее проведенными: пул пациентов расширен путем включения больных с ХСНунФВ, этиологическими факторами ХСН у более чем 95% пациентов была ИБС в сочетании с артериальной гипертензией. Более редкие причины ХСН, такие как кардиомиопатии, клапанные пороки сердца и амилоидоз, представлены единичными наблюдениями. Указанные ограничения исследования не позволяют экстраполировать полученные нами данные на больных с неишемической природой ХСН. В отличие от Шведского регистра только 5 (3,7%) пациентов в нашем исследовании имели имплантируемые внутрисердечные устройства (электрокардиостимуляторы), в связи с чем данные параметры не нашли отражения при проведении кластерного анализа.

В нашем исследовании в результате кластеризации выделено 4 кластера, сопоставимых по числу пациентов, но весьма неоднородных по полу, возрасту и коморбидной патологии (**рис. 5**).

По результатам наших наблюдений в 3 из 4 кластеров большая доля пациентов имела признаки ХБП, что указывает на влияние сопутствующие кардиальной (артериальной гипертензии) и некардиальной (СД 2) патологии не только на развитие ХСН, но и на прогрессирование почечной дисфункции [20]. Именно высокой распространенностью ХБП, вероятно, можно объяснить отсутствие значимых различий концентраций галектина-3, уровень которого, по данным ранее проведенных исследований, имеет обратные корреляции с величиной СКФ и мало зависит от величины ФВ ЛЖ и степени тяжести ХСН [21].

Особенностью дизайна данного исследования следует считать применение многомаркерного подхода с определением целого ряда нейрогуморальных маркеров (NT-proBNP, копептина) и маркеров воспаления и фиброза (галектина-3 и ST2) [17, 22], в то время как европейскими и отечественными авторами в предшествующих работах в качестве биомаркеров ХСН использовались преимущественно НУП [11, 12, 14]. В ранее опубликованных работах наиболее высокие уровни НУП отмечены у больных с более высоким бременем сопутствующей патологии и признаками более выраженной диастолической дисфункции.

В исследовании Е.А. Полуниной и соавт. на основании кластерного анализа клинических, инструментальных и лабораторных показателей, включая NT-proBNP, галектин-3, трансформирующий фактор роста β, матриксную металлопротеиназу I типа, ее тканевой ингибитор и ряд других молекул, 345 пациентов с ХСН и различным уровнем ФВ ЛЖ разделены на 4 кластера: фиброзно-ригидный, фиброзно-воспалительный, воспалительно-деструктивный, дилатационно-дезадаптивный [23]. Поскольку в данной работе проводилась кластеризация больных с ХСН с любым уровнем ФВ ЛЖ, в том числе менее 40%, использование выделенных авторами фенотипов на нашей когорте больных с ФВ ЛЖ>40% представляется некорректным.

Проспективная часть исследования, посвященная оценке влияния изученных клинико-анамнестических факторов на течение ХСН с ФВ ЛЖ>40% и ее исходы у обследованных пациентов, продемонстрировала худшие показатели однолетней выживаемости у пациентов в 3-м кластере. Характерно, что именно у этих больных имелось сочетание таких факторов, как возраст старше 75 лет, ФВ ЛЖ<50% и повышенные уровни NT-proBNP, негативная предикторная роль которых показана ранее [24].

Заключение

На основании проведенного анализа выделено 4 кластера больных с ХСН с ФВ ЛЖ>40%: ишемический, гипертонический, кардиометаболический и дезадаптивный с полиорганной дисфункцией. Пациенты последнего отличались значимо более высокими показателями NT-proBNP и худшим прогнозом выживаемости.

Ограничениями нашего исследования является его одноцентровый характер и относительно небольшое число участников с преимущественно гипертензивной и ишемической природой ХСН.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) (протокол №22-22 от 03.11.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Minutes No. 22-22 dated 03.11.2022). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Список сокращений

ГБ – гипертоническая болезнь
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КБМ – кардиобиомаркер
ЛЖ – левый желудочек
НУП – натрийуретический пептид
ОИМ – острый инфаркт миокарда
СД – сахарный диабет
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ФВ – фракция выброса
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса
ЭхоКГ – эхокардиография, эхокардиографический
CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – Сотрудничество по эпидемиологии хронической болезни почек
NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида
sST2 (soluble growth stimulation expressed gene 2) – растворимый стимулирующий фактор роста, кодируемый геном 2

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083 [Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
2. Бойцов С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):5-8 [Boytsov SA. Chronic heart failure: Evolution of etiology, prevalence and mortality over the past 20 years. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(1):5-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201317
3. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3272-87. DOI:10.1093/cvr/cvac013
4. Рейтблат О.М., Айрапетян А.А., Лазарева Н.В., и др. Создание регистров как один из механизмов улучшения медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью. Состояние проблемы. *Терапевтический архив.* 2023;95(9):739-45 [Reitblat OM, Airapetian AA, Lazareva NV, et al. Creation of registers as one of the mechanisms for improving medical care for patients with chronic heart failure. Problem state. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(9):739-45 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.09.202370
5. Цыганкова О.В., Веретюк В.В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):4436 [Tsygankova OV, Veretyuk VV. Phenotypic clusters in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: new data and perspectives.

Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4436 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4436

6. Uijl A, Savarese G, Vaartjes I, et al. Identification of distinct phenotypic clusters in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(6):973-82. DOI:10.1002/ejhf.2169
7. Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. *Кардиология.* 2021;61(5):4-16 [Kozhevnikova MV, Belenkov YuN. Biomarkers in heart failure: Current and future. *Kardiologiia.* 2021;61(5):4-16 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.5.n1530
8. Michalska-Kasiczak M, Bielecka-Dabrowa A, von Haehling S, et al. Biomarkers, myocardial fibrosis and co-morbidities in heart failure with preserved ejection fraction: An overview. *Arch Med Sci.* 2018;14(4):890-909. DOI:10.5114/aoms.2018.76279
9. Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Скворцов А.А., и др. Многомаркерный подход в стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2019;59(1S):53-64 [Protasov VN, Narusov OYu, Skvortsov AA, et al. Multimarker approach in risk stratification of patients with decompensated heart failure. *Kardiologiia.* 2019;59(1S):53-64 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2637
10. Moliner P, Lupón J, Barallat J, et al. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2018;257:188-92. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.01.119
11. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022;27(2):625-43. DOI:10.1007/s10741-021-10105-w
12. Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т., и др. Прогностическая роль ST2 у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и нарушением углеводного обмена. *Терапевтический архив.* 2019;91(1):32-7 [Grakova EV, Kopeva KV, Teplyakov AT, et al. Prognostic role of ST2 in patients with chronic heart failure of ischemic etiology and carbohydrate metabolism disorders. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(1):32-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.01.000025
13. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Казадаева А.В., и др. Взаимосвязи активности нейрогормональных систем и параметров внутрисердечной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на галектин-3. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(4):4957 [Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Kazadaeva AV, et al. Relationships between the activity of neurohormonal systems and intracardiac hemodynamics in patients with heart failure: Focus on galectin-3. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(4):4957 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4957
14. Merino-Merino A, Gonzalez-Bernal J, Fernandez-Zoppino D, et al. The role of galectin-3 and ST2 in cardiology: A short review. *Biomolecules.* 2021;11(8):1167. DOI:10.3390/biom11081167
15. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Значение копептина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая медицина.* 2020;98(3):203-9 [Aliyeva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. The value of copeptin in the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases. *Clinical Medicine.* 2020;98(3):203-9 (in Russian)]. DOI:10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209
16. Алехин М.Н., Бартош-Зеленая С.Ю., Берестень Н.Ф., и др. Стандартизация проведения трансторакальной эхокардиографии у взрослых: консенсус экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) и Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики (РАСФД). *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2021;2:63-79 [Alekhin MN, Bartosh-Zelenaya SYu, Beresten NF, et al. Standardization of transthoracic echocardiography in adults: an expert consensus statement from the Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine (RASUDM) and the Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics (RASFD). *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2021;2:63-79 (in Russian)]. DOI:10.24835/1607-0771-2021-2-63-79
17. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2015;131(3):269-79. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637
18. Segar MW, Patel KV, Ayers C, et al. Phenomapping of patients with heart failure with preserved ejection fraction using machine learning-based unsupervised cluster analysis. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(1):148-58. DOI:10.1002/ejhf.1621
19. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы. *Кардиология.* 2022;62(7):44-53 [Ageev FT, Ovchinnikov AG. Treatment of patients with heart failure and preserved ejection fraction: Reliance on clinical phenotypes. *Kardiologiia.* 2022;62(7):44-53 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2022.7.n2058
20. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология.* 2021;25(5):10-82 [Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2021;25(5):10-82 (in Russian)]. DOI:10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82
21. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Казадаева А.В., и др. Галектин-3 как маркер кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2022;18(2):153-9 [Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Kazadaeva AV, et al. Galectin-3 as a marker of cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(2):153-9 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-04.
22. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Столбова С.К., Русинов И.С. Ассоциации уровней NT-proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(4):2587 [Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Stolbova SK, Rusinov IS. Associations of NT-proBNP and hepcidin levels with clinical and laboratory parameters in patients with heart failure with various severity of left ventricular systolic dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(4):2587 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-88002020-2587
23. Полунина Е.А., Воронина Л.П., Попов Е.А., и др. Прогностические алгоритмы прогрессирования хронической сердечной недостаточности в зависимости от клинического фенотипа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(3):41-7 [Polunina EA, Voronina LP, Popov EA, et al. Prognostic algorithms for the progression of chronic heart failure depending on the clinical phenotype. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(3):41-7 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-3-41-47
24. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Толмачева А.В., и др. Прогностическая значимость биомаркеров NT-proBNP и sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2023;19(4):310-9 [Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Tolmacheva AV, et al. Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 in patients with heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2023;19(4):310-9 (in Russian)]. DOI:10.20996/10.20996/1819-6446-2023-2919

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.12.2023

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203005

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Эндотелиальная дисфункция у пациентов с системным AL-амилоидозом

В.А. Хышова✉, И.Г. Рехтина, Н.И. Зозуля, В.Н. Двирнык, Л.П. Менделеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Исследования, касающиеся состояния сосудов при системном AL-амилоидозе (AL-A), в основном выполнены на экспериментальных моделях. У пациентов с AL-A патогенетическое и клиническое значение сосудистой дисфункции мало изучено.

Цель. Изучить содержание маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) у пациентов с AL-A в дебюте заболевания и после противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. В группу исследования вошли 30 пациентов с AL-A. Группу сравнения составили 10 пациентов с множественной миеломой (ММ), группу контроля – 10 здоровых лиц. Пациенты с AL-A разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 20 пациентов, которым проведен полный обьем запланированной индукционной терапии. Во 2-ю группу включены 10 больных, у которых в процессе лечения наблюдали значительное повышение содержания мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP), что послужило причиной для прекращения терапии. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке определяли содержание асимметричного диметиларгинина (АДМА), большого эндотелина (бЭТ) и Е-селектина до начала противоопухолевого лечения и после его окончания (или досрочного прекращения).

Результаты. У больных AL-A содержание в сыворотке Е-селектина и АДМА оказалось статистически значимо выше, чем у больных с ММ и здоровых лиц. Повышение хотя бы одного маркера ЭД (Е-селектина и АДМА) в дебюте заболевания наблюдали у 27 (90%) пациентов с AL-A. Различий в содержании бЭТ не получено. У всех больных 1-й группы при достижении гематологической ремиссии отмечали снижение содержания как Е-селектина, так и АДМА по сравнению с исходными значениями (p<0,001). У 5 (55%) из 9 больных с гематологическим и органным ответом концентрация АДМА снизилась до нормальных значений. У всех пациентов из 2-й группы нарастание NTproBNP сопровождалось значимым повышением содержания АДМА (p=0,005) и Е-селектина (p=0,007) по сравнению с исходными значениями. У 80% пациентов с повышением NTproBNP наблюдали неблагоприятные сердечно-сосудистые события. Увеличение кардиомаркеров в процессе противоопухолевой терапии чаще наблюдали при более продвинутых стадиях поражения сердца. В 1-й группе IIIA-стадия AL-A встречалась у 23% больных, во 2-й группе – у 70% пациентов (p=0,003). После отмены терапии содержание кардиомаркеров снижалось до исходных значений, что исключало прогрессию AL-A.

Заключение. У 90% пациентов с AL-A выявлена выраженная ЭД. При достижении гематологического и органного ответа наблюдали снижение содержания маркеров ЭД. Противоопухолевая терапия у пациентов с амилоидной кардиомиопатией может вызывать дополнительное повреждение эндотелия, что сопряжено с нарастанием NTproBNP и сердечно-сосудистыми осложнениями.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, эндотелиальная дисфункция, кардиотоксичность, ангиотоксичность

Для цитирования: Хышова В.А., Рехтина И.Г., Зозуля Н.И., Двирнык В.Н., Менделеева Л.П. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с системным AL-амилоидозом. Терапевтический архив. 2024;96(12):1144–1150. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203005

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Системный AL-амилоидоз (AL-A) характеризуется вовлечением в патологический процесс самых различных органов и систем. Наиболее часто (в 66–75% случаев) поражаются сердце и почки, реже – печень (6–15%), нервная система (10–14%), желудочно-кишечный тракт (5–18%) [1–4]. Наряду с этим у 65–80% пациентов выявляют амилоид в стенках сосудов. Таким образом, сосуды вовлечены в системный процесс так же часто, как сердце и почки [5–7]. Однако непонятно, имеет ли поражение сосудов при AL-A клиническое и патофизиологическое значение.

В патологии сосудов большое значение придают эндотелию – внутреннему слою артерий, вен и капилляров, непосредственно контактирующему с кровью. В организме насчитывают $1–6\times10^{13}$ эндотелиальных клеток, а общая площадь эндотелия составляет 3–6 м^2 [8]. Эндотелиальные клетки обладают эндокринными свойствами, синтезируя и экспрессируя на своей поверхности вещества, обеспечивающие тромборезистентность (простациклин, ингибитор активатора фибриногена). Эндотелий также участвует в регуляции сосудистого тонуса (посредством оксида азота – NO, эндотелина – ЭТ, асимметричного диметиларгинина – АДМА), в проницаемости стенки сосудов (молекулы клеточной адгезии – ICAM, VCAM, Е-селектин), ангиогенезе (фактор роста эндотелия сосудов) [9]. При повреждении эндотелия гемореологический баланс нарушается.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) наблюдается при различных заболеваниях внутренних органов. Наиболее

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Хышова Виктория Александровна** – врач-гематолог отд-ния химиотерапии плазмоклеточных дискразий. E-mail: viktoria2102@icloud.com

Рехтина Ирина Германовна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии плазмоклеточных дискразий

Зозуля Надежда Ивановна – д-р мед. наук, зав. отд. коагулопатий

Двирнык Валентина Николаевна – канд. мед. наук, зав. централизованной клинико-диагностической лаб.

Менделеева Лариса Павловна – д-р мед. наук, проф., рук. управления по научной и образовательной работе, зав. отд. химиотерапии парапротеинемических гемобластозов

✉**Viktoria A. Khyshova.** E-mail: viktoria2102@icloud.com; ORCID: 0000-0002-1008-5007

Irina G. Rekhtina. ORCID: 0000-0001-5440-4340

Nadezhda I. Zozulya. ORCID: 0000-0001-7074-0926

Valentina N. Dvirnyk. ORCID: 0000-0002-9877-0796

Larisa P. Mendeleeva. ORCID: 0000-0002-4966-8146

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203005

ORIGINAL ARTICLE

Endothelial dysfunction in patients with systemic AL amyloidosis

Viktoria A. Khyshova✉, Irina G. Rekhtina, Nadezhda I. Zozulya, Valentina N. Dvirnyk, Larisa P. Mendeleeva

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Research related to the state of blood vessels in systemic AL amyloidosis (AL-A) is mostly done on experimental models. The pathogenetic and clinical significance of vascular dysfunction in patients with AL-A is poorly understood.

Aim. To study the levels of endothelial dysfunction markers in patients with AL-A at the onset of the disease and after anti-tumor therapy.

Materials and methods. The study group included 30 patients with AL-A. The comparison group consisted of 10 patients with multiple myeloma (MM), and the control group included 10 healthy individuals. Patients with AL-A were divided into 2 groups: the first group included 20 patients who underwent the full planned induction therapy, and the second group included 10 patients whose treatment was stopped due to a significant increase in N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP) levels. The levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), big endothelin (bET), and E-selectin were measured by enzyme-linked immunosorbent assay in serum before and after completion (or premature cessation) of anti-tumor therapy.

Results. Patients with AL-A had significantly higher levels of E-selectin and ADMA in serum compared to patients with MM and healthy individuals. An increase in at least one marker of endothelial dysfunction (E-selectin and ADMA) was observed in 27 (90%) patients with AL-A at disease onset. There were no differences in bET levels. In all patients in the first group, reaching hematologic remission was associated with a decrease in E-selectin and ADMA levels compared to baseline values (p<0.001). In 5 (55%) out of 9 patients with hematologic and organ response, ADMA levels decreased to normal values. In all patients of the second group, the increase in NTproBNP was accompanied by a significant increase in ADMA (p=0.005) and E-selectin (p=0.007) levels compared to baseline values. Adverse cardiovascular events were observed in 80% of patients with elevated NTproBNP levels. The increase in cardiac markers during anti-tumor therapy was more common in advanced stages of heart involvement. Stage IIIA AL-A was present in 23% of patients in the first group and 70% in the second group (p=0.003). After discontinuation of therapy, the levels of cardiac markers decreased to baseline values, which ruled out disease progression.

Conclusion. A pronounced endothelial dysfunction was observed in 90% of patients with AL-A. Reduction in endothelial dysfunction markers was observed upon achieving hematologic and organ response. Anti-tumor therapy in patients with amyloid cardiomyopathy can cause additional endothelial damage, resulting in increased NTproBNP levels and cardiovascular complications.

Keywords: AL amyloidosis, endothelial dysfunction, cardiotoxicity, angiotoxicicity

For citation: Khyshova VA, Rekhtina IG, Zozulya NI, Dvirnyk VN, Mendeleeva LP. Endothelial dysfunction in patients with systemic AL amyloidosis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1144–1150. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203005

изучены медиаторы, контролирующие вазоконстрикцию и вазодилатацию. Основной физиологической сосудорасширяющей молекулой считают NO, образующийся из L-аргинина при участии NO-синтазы. Помимо вазодилатации NO препятствует развитию гипертрофии стенок сосудов, интерстициального фиброза миокарда [10]. АДМА – продукт деградации метилированных белков, конкурентный ингибитор NO-синтазы. При накоплении АДМА снижается синтез NO, что приводит к вазоконстрикции, повышению давления в сосуде, нарушению напряжения сдвига, агрегации тромбоцитов [11]. К другим мощным вазоконстрикторам относится ЭТ. Эндотелиальные клетки вырабатывают препроэндотелин, который сначала преобразуется в большой ЭТ (бЭТ), а затем в ЭТ-1. В настоящее время открыто три изоформы ЭТ: ЭТ-1, ЭТ-2 и ЭТ-3. ЭТ-1 является самым распространенным и самым изученным из семейства ЭТ, его активность в 100 раз выше, чем у норадреналина. Помимо вазоконстрикции ЭТ-1 оказывает паракринное действие на гладкие мышцы сосудистой стенки, активируя их пролиферацию, что приводит к гипертрофии и фиброзу интимы сосудов. ЭТ-1 в высокой концентрации повышает агрегацию тромбоцитов. В настоящее время убедительно доказано неблагоприятное значение повышения ЭТ и АДМА при различной патологии [12–23].

Повреждение эндотелия сопровождается активным синтезом и повышенной экспрессией адгезивных и прокоагулянтных белков. Одна из молекул клеточной адгезии – Е-селектин, физиологическая роль которого заключается в привлечении лейкоцитов к очагу воспаления [24]. При увеличении экспрессии Е-селектина нейтрофилы и моноциты проникают в сосудистую стенку, нарушая барьерную функцию и проницаемость [25]. Участие Е-селектина доказано в патогенезе изменений сосудов при атеросклерозе, хронических васкулитах, при метастазировании солидных опухолей [25–29]. Таким образом, хроническое повреждение эндотелия приводит к вазоконстрикции, тромбированию, ремодуляции стенки сосудов и, как следствие, нарушению перфузии и ишемии внутренних органов [11, 12].

Изучение состояния эндотелия при AL-A началось в 2000-х годах. Посредством ультразвукового теста поток-опосредованной вазодилатации доказано изменение сосудистого тонуса [6, 30]. В дальнейшем в экспериментах *in vitro* установили, что амилоидогенные свободные легкие цепи (СЛЦ) иммуноглобулинов нарушают вазодилатацию даже здоровых сосудов [31, 32]. Таким образом, доказано повреждающее действие моноклональных СЛЦ на эндотелий при AL-A. Появление в настоящее время чувствительных биохимических маркеров открыло возможность для дальнейших исследований ЭД при AL-A.

Цель исследования – изучение маркеров дисфункции эндотелия у пациентов с AL-A в дебюте заболевания и после противоопухолевой терапии.

Материалы и методы

В проспективное одноцентровое исследование включены 30 пациентов с впервые диагностированным AL-A. Стадию заболевания устанавливали, используя Европейскую модификацию Mayo Cardiac Staging System [33]. Вовлечение внутренних органов, клинический и гематологический ответ на проводимую терапию определяли по общепринятым критериям [34–37].

В исследуемую группу вошли 15 мужчин и 15 женщин, медиана возраста составила 59 лет (34–73 года). У 12 пациентов диагностирован AL/к-амилоидоз, у 18 пациентов – AL/λ. Основные характеристики поражений внутренних органов представлены в **табл. 1**.

Индукционную терапию по протоколу бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон (BorCyDex) начали 27 паци-

 https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203005

Таблица 1. **Характеристика поражений внутренних органов у пациентов с AL-A**

Table 1. **Characteristics of visceral lesions in patients with AL amyloidosis (AL-A)**

Поражение сердца, абс. (%)	23 (77)
Стадия поражения сердца, абс. (%)	
I	1 (3)
II	12 (40)
IIIA	10 (34)
Тропонин I, *Me* (диапазон), нг/мл	0,05 (0–1,01)
NTproBNP, *Me* (диапазон), нг/л	2180 (58–9982)
Поражение почек, абс. (%)	23 (77)
Стадия поражения почек, абс. (%)	
I	10 (33)
II	7 (24)
III	6 (20)
Нефротический синдром, абс. (%)	7 (30)
Поражение печени, абс. (%)	8 (27)
Поражение нервной системы, абс. (%)	3 (10)

Примечание. Me – медиана.

ентам. Схема лечения BorCyDex включала в себя бортезомиб 1,3 мг/м^2 подкожно в 1, 4, 8, 11-й дни; циклофосфамид 300 мг/м^2 в 1, 8, 15-й дни; дексаметазон 20–40 мг в 1, 4, 8, 11-й дни. Трем больным назначена терапия по программе леналидомид, дексаметазон (LenDex): леналидомид 5–15 мг в 1–21-й дни, дексаметазон 40 мг в 1, 8, 15, 22-й дни. Дозу леналидомида определяли с учетом скорости клубочковой фильтрации, но она не превышала 15 мг. В качестве индукционного этапа планировали 6 курсов по программе BorCyDex или 12 курсов LenDex.

После каждого курса терапии больным определяли содержание мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP), а также СЛЦ иммуноглобулинов. В случае увеличения концентрации NTproBNP в 1,5 раза и более циторедуктивную терапию прекращали. В полном объеме индукционная терапия проведена 20 (67%) пациентам (1-я группа). Десяти (33%) пациентам индукционная терапия прекращена после 1–3 курсов терапии ввиду резкого повышения содержания NTproBNP (2-я группа).

Для диагностики ЭД в сыворотке крови определяли АДМА, бЭТ и Е-селектин. Исследование выполняли посредством гетерогенного твердофазного иммунного анализа (ELISA) на автоматическом анализаторе Personal Lab (Италия), программное обеспечение PersonaLab Workbench. Оценку результатов проводили после проверки достоверности дублирующихся значений. По рекомендации производителя используемых реактивов за нормальные значения маркеров ЭД приняты показатели здоровых лиц. Патологическими считали значения, превышающие максимальные в группе волонтеров (здоровых лиц).

Пациентам с AL-A исследование маркеров ЭД проводили до начала противоопухолевого лечения и после окончания (или досрочного прекращения) терапии.

Группа сравнения включала в себя 10 пациентов в возрасте от 45 до 60 лет с впервые диагностированной симптоматической множественной миеломой (ММ) без AL-A с секрецией моноклональных СЛЦ иммуноглобулинов. Пациентам из этой группы исследование маркеров ЭД проводили однократно до начала противоопухолевой терапии.

В группу контроля вошли 10 волонтеров в возрасте от 45 до 60 лет, не курящих и не страдающих хроническими заболеваниями. Волонтерам исследование маркеров ЭД выполняли однократно.

Результаты

В группе здоровых лиц максимальное значение Е-селектина составило 42,8 нг/мл, бЭТ – 0,825 пмоль/л, АДМА – 0,59 мкмоль/л. Эти значения приняты в качестве верхней границы нормальных показателей.

В группе AL-A повышение Е-селектина выявлено у 26 (87%), бЭТ – у 2 (7%) и АДМА – у 18 (60%) пациентов. Повышение хотя бы одного маркера ЭД в дебюте заболевания наблюдалось у 27 (90%) больных. Лишь в 3 (10%) случаях показатели всех маркеров ЭД оставались в пределах нормы.

У пациентов с ММ повышения содержания Е-селектина и бЭТ не выявлено, увеличение АДМА отмечено лишь у 3 пациентов.

Значения маркеров ЭД у пациентов с AL-A, ММ в дебюте заболевания и у здоровых добровольцев представлены в **табл. 2.**

Содержание в сыворотке Е-селектина у пациентов с AL-A оказалось почти в 2 раза выше, чем у пациентов с ММ и у здоровых лиц. Концентрация АДМА у больных с AL-A – в 1,6 раза больше, чем в группе сравнения и контроля. Различий в содержании бЭТ не обнаружено.

Учитывая разную переносимость индукционной терапии, проведена оценка основных параметров между группами пациентов, которым индукционная терапия проведена в полном объеме (1-я группа) и группой пациентов с резким повышением NTproBNP на фоне проводимого лечения (2-я группа). Группы существенно различались по тяжести поражения сердца. Вовлечение сердца наблюдалось у 13 (65%) пациентов из 1-й группы и у всех пациентов 2-й группы (p=0,04). Во 2-й группе существенно чаще, чем

Таблица 2. **Показатели маркеров ЭД у пациентов с AL-A, ММ и здоровых лиц**

Table 2. **Endothelial dysfunction (ED) markers in patients with AL-A, multiple myeloma, and healthy subjects**

Маркер ЭД, *Me* (диапазон)	AL-A (n=30)	ММ (n=10)	Здоровые лица (n=10)	p
Е-селектин, нг/мл	60 (19,9–132,1)	33,5 (29,9–41)	31,7 (17,25–42,8)	p_1<0,001 p_2<0,001
бЭТ, пмоль/л	0 (0–1,09)	0,42 (0–0,59)	0,07 (0–0,825)	p_1=0,31 p_2=0,34
АДМА, мкмоль/л	0,63 (0,37–3,27)	0,51 (0,34–0,77)	0,39 (0,33–0,59)	p_1=0,036 p_2<0,001

Примечание. p_1 – достоверность различий между группой AL-A и ММ, p_2 – достоверность различий между группой AL-A и здоровыми лицами.

Таблица 3. **Исходные параметры поражения сердца и маркеры ЭД у пациентов в зависимости от динамики NTproBNP на индукционном этапе**

Table 3. **Baseline cardiac parameters and ED markers in patients depending on the NTproBNP level change during the induction stage**

Параметр	1-я группа (*n*=20)	2-я группа (*n*=10)	*p*
Поражение сердца, абс. (%)	13 (65)	10 (100)	**0,04**
Стадия поражения сердца, абс. (%)			
I	1 (7)		**0,003**
II	9 (70)	3 (30)	
IIIA	3 (23)	7 (70)	
Тропонин I, *Me* (диапазон), нг/мл	0,02 (0–0,14)	0,1 (0,02–1,01)	**<0,001**
NTproBNP, *Me* (диапазон), нг/л	739 (58–8076)	5714 (635–9982)	**<0,001**
Е-селектин, нг/мл, *Me* (диапазон)	16,6 (3,9–26,4)	11,2 (5,5–16,4)	**0,04**
бЭТ, пмоль/л, *Me* (диапазон)	0 (0–1,09)	0 (0–0,8)	0,9
АДМА, мкмоль/л, *Me* (диапазон)	0,68 (0,4–3,3)	0,53 (0,4–1,01)	0,2

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: 1-я группа – пациенты, у которых в процессе терапии содержание NTproBNP не изменялось или снижалось; 2-я группа – пациенты с резким повышением содержания NTproBNP в процессе терапии.

Таблица 4. **Динамика содержания маркеров ЭД у пациентов с AL-A в процессе терапии**

Table 4. **Change in ED markers in patients with AL-A during therapy**

Группы больных	Показатели маркеров ЭД, *Me* (диапазон)	Значения маркеров ЭД до лечения	Значения маркеров ЭД после лечения	*p*
1-я группа (*n*=20)	Е-селектин, нг/мл	16,6 (3,9–26,4)	11,8 (5,7–20,8)	0,006
	бЭТ, пмоль/л	0 (0–1,09)	0 (0–1,5)	0,3
	АДМА, мкмоль/л	0,68 (0,4–3,3)	0,58 (0,37–0,82)	0,02
2- я группа (*n*=10)	Е-селектин, нг/мл	11,2 (5,5–16,4)	13,5 (6,4–20,5)	0,007
	бЭТ, пмоль/л	0 (0–0,8)	0,41 (0–1,26)	0,008
	АДМА, мкмоль/л	0,53 (0,4–1,01)	0,8 (0,49–1,8)	0,005

в 1-й (в 70 и 23% случаев соответственно; *p*=0,003), диагностирована более продвинутая стадия AL-A (IIIA). Закономерно, что и показатели NTproBNP и тропонина I у пациентов из 2-й группы оказались статистически значимо выше, чем в 1-й группе. Таким образом, сердечно-сосудистые осложнения во время индукционной терапии развивались преимущественно (в 70% случаях) в IIIA-стадии, реже (у 30% пациентов) – во II стадии AL-A. Содержание бЭТ и АДМА между сравниваемыми группами не различалось. Однако у пациентов 1-й группы концентрация Е-селектина оказалась выше (**табл. 3**).

После окончания терапии у 16 (80%) больных из 1-й группы достигнут гематологический ответ, в том числе полный ответ (ПО) – у 8 пациентов, очень хороший частичный ответ (ОХЧО) – у 5 пациентов, частичный ответ – у 3 больных. Не достигли гематологического ответа 4 пациента (у 2 пациентов отмечалась стабилизация, у 2 пациентов – прогрессия). Улучшение функции хотя бы одного из вовлеченных органов (клинический ответ) наблюдали только у пациентов с ПО и ОХЧО. Клинический ответ констатирован у 9 (56%) из 16 пациентов, в том числе у 6 из 8 пациентов с ПО, у 3 из 5 пациентов с ОХЧО.

В этой группе пациентов отмечено статистически значимое снижение содержания Е-селектина и АДМА (**табл. 4**). При более тщательном анализе оказалось, что статистически значимое снижение Е-селектина наблюдалось только у пациентов с гематологическим ответом на терапию (*Me* до терапии – 16,8 нг/мл; 9–26,4 нг/мл, после лечения – 10,7; 5,7–20,7 нг/мл, *p*=0,001). Снижение содержания АДМА наблюдалось только у пациентов с гематологическим и органным ответом на терапию (до лечения – *Me* 0,67 мкмоль/л; 0,56–1,2 мкмоль/л, после лечения – *Me* 0,51; 0,37–0,82 мкмоль/л; *p*=0,008). Важно отметить, что у 5 (55%) из 9 пациентов с улучшением функции поврежденных органов содержание АДМА после окончания терапии снизилось до нормальных значений.

Во 2-й группе, несмотря на преждевременное прекращение терапии, у 9 из 10 больных наблюдали уменьшение опухолевого клона, в том числе у 3 констатирован ПО, у 4 пациентов – ОХЧО. Таким образом, отмечалась дискордантность между нарастанием содержания NTproBNP и снижением секреции моноклональных СЛЦ иммуноглобулинов. Нарастание содержания NTproBNP сопровождалось статистически значимым увеличением содержания Е-селектина, ЭТ и АДМА. Важно отметить, что прекращение противоопухолевой терапии приводило в течение 2–4 мес к снижению содержания NTproBNP до исходных значений, что исключает ухудшение функции сердца вследствие прогрессирования AL-A.

Обсуждение

У 90% больных с AL-A выявлено повышенное содержание маркеров ЭД. Особенно высоким (в 1,6–2 раза выше, чем у здоровых лиц) оказалось содержание в сыворотке

 https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203005

Е-селектина и АДМА, отражающих нарушение адгезивной и вазомоторной функции эндотелия. Снижение параметров ЭД наблюдали только при достижении гематологического ответа на терапию, что подтверждает патогенетическое значение СЛЦ иммуноглобулинов в повреждении клеток эндотелия.

У 10 (43%) из 23 пациентов с поражением сердца после первых 1–3 курсов терапии наблюдали резкое повышение содержания NTproBNP. Из них у 30% AL-A соответствовал II стадии, у 70% пациентов – IIIA-стадии. У 8 из 10 пациентов развились тяжелые сердечно-сосудистые осложнения, в 2 случаях приведшие к летальному исходу. По нашим данным, резкое нарастание показателей NTproBNP в процессе терапии явилось лабораторным признаком высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений и показанием к прерыванию лечения.

По данным литературы, увеличение содержания NTproBNP у пациентов с AL-A на фоне лечения бортезомибом отмечено в 10–18% случаев, а на терапии леналидомидом – в 12–70% случаев [38–41]. Исследователи расценивали повышение содержания NTproBNP как преходящее или связывали с прогрессией AL-A. В нашем исследовании многократное повышение показателей NTproBNP наблюдали при значимом уменьшении секреции СЛЦ иммуноглобулинов, что свидетельствовало о достижении глубокого противоопухолевого ответа. Помимо этого снижение содержания NTproBNP после прекращения лечения до исходных значений также позволило исключить прогрессию AL-A и подтвердить токсичность, ассоциированную с действием лекарственных препаратов.

Нарастание NTproBNP на фоне противоопухолевого лечения (у пациентов 2-й группы) сопровождалось повышением маркеров ЭД, что также указывает на повреждение эндотелия и ангиотоксичность противоопухолевой терапии. Можно предположить, что в ряде случаев у больных с AL-A под действием противоопухолевых препаратов развиваются отек и спазм сосудистой стенки, что приводит к ухудшению микроциркуляции, ишемии миокарда, дилатации полостей и повышению показателей NTproBNP.

В исследованиях *in vitro* показано, что каждый из препаратов (бортезомиб, леналидомид и дексаметазон) может повреждать эндотелиальные клетки. В частности, бортезомиб способен подавлять G2/M клеточного цикла и ингибировать рост эндотелиальных клеток [42, 43]. У пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом под действием леналидомида установлено повышение содержания фактора адгезии ICAM-1, тромбомодулина и фактора некроза опухоли α. Считают, что тромботические осложнения на фоне терапии леналидомидом связаны именно с ЭД [44]. Длительное применение глюкокортикостероидных гормонов также может вызывать ЭД и нарушение вазодилатации [45]. Однако, несмотря на экспериментальные данные, случаи клинически значимой ангиотоксичности редки, учитывая большой опыт применения этих препаратов и их комбинаций у пациентов с ММ. Возможно, что проблема сердечно-сосудистой токсичности в основном затрагивает именно пациентов с AL-A, так как химиопрепараты воздействуют на уже поврежденный эндотелий и миокард. Остается также непонятным, что именно имеет наибольшее значение в повреждении эндотелия: определенный препарат, их комбинация или интенсивность лечения.

По данным литературы, при глубоком гематологическом ответе у 38–55% пациентов с AL-A наблюдают улучшение функции пораженных органов, несмотря на отсутствие резорбции амилоида в тканях [46–50]. Патогенез органного ответа при AL-A остается невыясненным. Нами показано, что клинический ответ во всех случаях сопровождался существенным снижением АДМА, в том числе у 55% пациентов содержание АДМА снизилось до нормы. Вполне возможно, что восстановление функции эндотелия и улучшение перфузии органов является одним из механизмов органного ответа при AL-A.

Заключение

У 90% пациентов с AL-A в дебюте заболевания выявлена выраженная ЭД, которая может усиливаться под влиянием химиотерапевтического воздействия. Нарастание маркеров ЭД сопряжено с повышением содержания NTproBNP и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Частота развития сердечно-сосудистой токсичности зависит от степени поражения сердца и составляет 30% при II стадии, 70% – при IIIA-стадии AL-A.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АДМА – асимметричный диметиларгинин
бЭТ – большой эндотелин
ММ – множественная миелома
ОХЧО – очень хороший частичный ответ
ПО – полный ответ
СЛЦ – свободные легкие цепи
ЭД – эндотелиальная дисфункция
ЭТ – эндотелин
AL-A – AL-амилоидоз
BorCyDex – бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон
NO – оксид азота
NTproBNP – мозговой натрийуретический пептид

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гудкова А.Я., Лапекин С.В., Бежанишвили Т.Г., и др. AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца. Алгоритм неинвазивной диагностики амилоидной кардиомиопатии. *Терапевтический архив.* 2021;93(4):487-96 [Gudkova AYa, Lapekin SV, Bezhanishvili TG, et al. AL-amyloidosis with cardiac involvement. Diagnostic capabilities of non-invasive methods. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(4):487-96 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.04.200689
2. Palladini G, Schönland S, Merlini G, et al. The management of light chain (AL) amyloidosis in Europe: clinical characteristics, treatment patterns, and efficacy outcomes between 2004 and 2018. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):19. DOI:10.1038/s41408-023-00789-8
3. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, et al. Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death. *Blood J Am Soc Hematol.* 2017;129(15):2111-9. DOI:10.1182/blood-2016-11-751628
4. Хышова В.А., Рехтина И.Г., Фирсова М.В., Менделеева Л.П. Трудности в диагностике первичного AL-амилоидоза. *Онкогематология.* 2021;16(3):74-82 [Khyshova VA, Rekhtina IG, Firsova MV, Mendeleeva LP. Difficulties in diagnosis of primary AL-amyloidosis. *Oncohematology.* 2021;16(3):74-82 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2021-16-3-74-82
5. Niall S, Skinner M, O'Hara CJ. Bone marrow core biopsy specimens in AL (primary) amyloidosis: a morphologic and immunohistochemical study of 100 cases. *Am J Clin Pathol.* 2003;120(4):610-6. DOI:10.1309/PFUG-HBX0-TY20-E08U
6. Modesto KM, Dispenzieri A, Gertz, M, et al. Vascular abnormalities in primary amyloidosis. *Eur Heart J.* 2007;28(8):1019-24. DOI:10.1093/eurheartj/ehm066
7. Eirin A, Irazabal MV, Gertz MA, et al. Clinical features of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) with vascular-limited deposition in the kidney. *Nephrol Dialysis Transplant.* 2012;27(3):1097-101. DOI:10.1093/ndt/gfr381
8. Gimbrone JR, Michael A. Vascular Endothelium: Nature's Blood-Compatible Container a. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;516:5-11. DOI:10.1111/j.1749-6632.1987.tb33025.x
9. Струкова С.М. Основы физиологии гемостаза. М.: МГУ, 2013 [Strukova SM. Osnovy fiziologii gemostaza. Moscow: MGU, 2013 (in Russian)].
10. Scherrer-Crosbie M, Ullrich R, Bloch KD, et al. Endothelial nitric oxide synthase limits left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation.* 2001;104(11):1286-91. DOI:10.1161/hc3601.094298
11. Liu X, Hou L, Xu D, et al. Effect of asymmetric dimethylarginine (ADMA) on heart failure development. *Nitric Oxide.* 2017;54:73-81. DOI:10.1016/j.niox.2016.02.006
12. Стахова Т.Ю., Щербак А.В., Козловская Л.В., и др. Клиническое значение определения маркеров дисфункции эндотелия (эндотелин-1, микроальбуминурия) и поражения тубулоинтерстициальной ткани (2-микроглобулин, моноцитарный хемотаксический белок-1) у пациентов с артериальной гипертонией и нарушением обмена мочевой кислоты. *Терапевтический архив.* 2014;86(6):45-51 [Stakhova TIu, Shcherbak AV, Kozlovskaia LV, et al. Clinical value of the determination of markers for endothelial dysfunction (endothelin-1, microalbuminuria) and tubulointerstitial tissue lesion (2-microglobulin, monocyte chemotactic protein-1) in hypertensive patients with uric acid metabolic disorders. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2014;86(6):45-51 (in Russian)].
13. Галлямов М.Г., Сагинова Е.А., Северова М.М., и др. Значение факторов гипоксии и дисфункции эндотелия в поражении почек при ожирении. *Терапевтический архив.* 2013;85(6):31-7 [Galliamov MG, Saginova EA, Severova MM, et al. Significance of the factors of hypoxia and endothelial dysfunction in kidney injury in the presence of obesity. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2013;85(6):31-7 (in Russian)].
14. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation.* 1998;98(18):1842-7. DOI:10.1161/01.cir.98.18.1842
15. Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2001;88(10):1201-3. DOI:10.1016/s0002-9149(01)02063-x
16. Stühlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA.* 2002;287(11):1420-6. DOI:10.1001/jama.287.11.1420
17. Lundman P, Eriksson MJ, Stühlinger M, et al. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(1):111-6. DOI:10.1016/s0735-1097(01)01318-3
18. Zoccali C, Bode-Böger SM, Mallamaci F, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet.* 2001;358(9299):2113-7. DOI:10.1016/s0140-6736(01)07217-8
19. Fleck C, Schweitzer F, Karge E, et al. Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases. *Clinica Chimica Acta.* 2003;336(1-2):1-12. DOI:10.1016/s0009-8981(03)00338-3
20. Подзолков В.И., Сафронова Т.А., Наткина Д.У. Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией. *Терапевтический архив.* 2019;91(9):108-14 [Podzolkov VI, Safronova TA, Natkina DU. Endothelial dysfunction in patients with controlled and uncontrolled arterial hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(9):108-14 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.09.000344
21. Пизов Н.А., Пизов А.В., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии. *Медицинский совет.* 2019;6:154-9 [Pizov NA, Pizov AV, Skachkova OA, Pizova NV. Endothelial function in normal and pathological conditions. *Meditsinsky Sovet.* 2019;6:154-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-6-154-159
22. Tomoda H. Plasma endothelin-1 in acute myocardial infarction with heart failure. *Am Heart J.* 1993;125(3):667-72. DOI:10.1016/0002-8703(93)90155-3
23. Haug C, Koenig W, Hoeher M, et al. Direct enzyme immunometric measurement of plasma big endothelin-1 concentrations and correlation with indicators of left ventricular function. *Clinical Chem.* 1998;44(2):239-43.
24. Goggins MG, Goh J, O'connell MA, et al. Soluble adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Irish J Med Sci.* 2001;170:107-11. DOI:10.1007/BF03168821
25. Zhang D, Liu L, Yuan Y, et al. Oxidative Phosphorylation-Mediated E-Selectin Upregulation Is Associated With Endothelia–Monocyte Adhesion in Human Coronary Artery Endothelial Cells Treated With Sera From Patients With Kawasaki Disease. *Front Pediatr.* 2021;9:618267. DOI:10.3389/fped.2021.618267
26. Zhong L, Simoneau B, Tremblay PL, et al. E-selectin-mediated adhesion and extravasation in cancer. *Encycl Cancer.* 2014:1618-24. DOI:10.1007/978-3-642-27841-9_1781-2
27. Kang SA, Blache CA, Bajana S, et al. The effect of soluble E-selectin on tumor progression and metastasis. *BMC Cancer.* 2016;16:1-13. DOI:10.1186/s12885-016-2366-2
28. Silva M, Videira PA, Sackstein R. E-selectin ligands in the human mononuclear phagocyte system: implications for infection, inflammation, and immunotherapy. *Front Immunol.* 2018;8:1878. DOI:10.3389/fimmu.2017.01878
29. Tsoref O, Tyomkin D, Amit U, et al. E-selectin-targeted copolymer reduces atherosclerotic lesions, adverse cardiac remodeling, and dysfunction. *J Controll Release.* 2018;288:136-47. DOI:10.1016/j.jconrel.2018.08.029
30. Berghoff M, Kathpal M, Khan F, et al. Endothelial dysfunction precedes C-fiber abnormalities in primary (AL) amyloidosis. *Ann Neurol.* 2003;53(6):725-30. DOI:10.1002/ana.10552
31. Migrino RQ, Truran S, Gutterman DD, et al. Human microvascular dysfunction and apoptotic injury induced by AL amyloidosis light chain proteins. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301(6):H2305-12. DOI:10.1152/ajpheart.00503.2011
32. Migrino RQ, Hari P, Gutterman DD, et al. Systemic and microvascular oxidative stress induced by light chain amyloidosis. *Int J Cardiol.* 2010;145(1):67-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2009.04.044
33. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for

primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3751-7. DOI:10.1200/JCO.2004.03.029

34. Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood.* 2015;126(5):612-5. DOI:10.1182/blood-2015-01-620302
35. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol.* 2005;79(4):319-28. DOI:10.1002/ajh.20381
36. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):989. DOI:10.1200/JCO.2011.38.5724
37. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia.* 2012;26(11):2317-25. DOI:10.1038/leu.2012.100
38. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood.* 2014;124(15):2325-32. DOI:10.1182/blood-2014-04-570010.
39. Dubrey SW, Reece DE, Sanchorawala V, et al. Bortezomib in a phase 1 trial for patients with relapsed AL amyloidosis: cardiac responses and overall effects. *QJM: Int J Med.* 2011;104(11):957-70. DOI:10.1093/qjmed/hcr105
40. Hussain AS, Hari P, Brazauskas R, et al. Changes in cardiac biomarkers with bortezomib treatment in patients with advanced cardiac amyloidosis. *Am J Hematol.* 2015;90(11):E212. DOI:10.1002/ajh.24176
41. Dispenzieri A, Dingli D, Kumar SK, et al. Discordance between serum cardiac biomarker and immunoglobulin-free light-chain response in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis treated with immune modulatory drugs. *Am J Hematol.* 2010;85(10):757-9. DOI:10.1002/ajh.21822
42. Dinner S, Witteles W, Afghahi A, et al. Lenalidomide, melphalan and dexamethasone in a population of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis with high rates of advanced cardiac involvement. *Haematologica.* 2013;98(10):1593. DOI:10.3324/haematol.2013.084574
43. Tamura D, Arao T, Tanaka K, et al. Bortezomib potentially inhibits cellular growth of vascular endothelial cells through suppression of G2/M transition. *Cancer Sci.* 2010;101(6):1403-8. DOI:10.1111/j.1349-7006.2010.01544.x
44. Sahni A, Thomasson ED, Shah R, Sahni SK. Bortezomib effects on human microvascular endothelium in vitro. *Pharmacology.* 2016;98(5-6):272-8. DOI:10.1159/000448757
45. Aue G, Nelson Lozier J, Tian X, et al. Inflammation, TNFα and endothelial dysfunction link lenalidomide to venous thrombosis in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2011;86(10):835-40. DOI:10.1002/ajh.22114
46. Çaldır MV, Çelik GK, Çiftçi Ö, Müderrisoğlu İ H. The effect of high-dose steroid treatment used for the treatment of acute demyelinating diseases on endothelial and cardiac functions. *Anatol J Cardiol.* 2017;17(5):392. DOI:10.14744/AnatolJCardiol.2016.7425
47. Sidana S, Milani P, Binder M, et al. A validated composite organ and hematologic response model for early assessment of treatment outcomes in light chain amyloidosis. *Blood Cancer J.* 2020;10(4):41. DOI:10.1038/s41408-020-0306-5
48. Chung A, Kaufman GP, Sidana S, et al. Organ responses with daratumumab therapy in previously treated AL amyloidosis. *Blood Advances.* 2020;4(3):458-66. DOI:10.1182/bloodadvances.2019000776
49. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood.* 2020;136(23):2620-7. DOI:10.1182/blood.2020006913
50. Palladini G, Paiva B, Wechalekar A, et al. Minimal residual disease negativity by next-generation flow cytometry is associated with improved organ response in AL amyloidosis. *Blood Cancer J.* 2021;11(2):34. DOI:10.1038/s41408-021-00428-0

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.02.2024

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203004

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Сравнение длительной и сокращенной схем антиагрегантной терапии после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: метаанализ данных клинических исследований

А.С. Терещенко✉[1], Е.В. Меркулов[1], М.Г. Чашин[2,3], Н.С. Гришин[1], А.В. Стрелкова[3,4], М.Р. Азимова[1], А.Л. Комаров[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]Клиника «КДЦ», Москва, Россия;
[3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;
[4]ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», Одинцово, Россия

Аннотация

Обоснование. Назначение ангиагрегантной терапии (ААТ) – основа профилактики тромботических осложнений после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна (ООО). В Европейском консенсусном документе по ведению пациентов с ООО от 2018 г. рекомендовалась длительная ААТ. Двойная ААТ назначалась на 6 мес с последующей монотерапией ацетилсалициловой кислотой (АСК) до 5 лет. Последующие клинические исследования продемонстрировали тенденцию сокращения сроков ААТ, что обусловлено риском развития АСК-ассоциированных кровотечений. В 2022 г. общество Society for Cardiovascular Angiography and Interventions рекомендовало ограничить длительность ААТ до 5 мес. Однако доказательная база недостаточна.

Цель. Сравнение эффективности и безопасности сокращенной и длительной схем ААТ после эндоваскулярного закрытия ООО.

Материалы и методы. Поиск данных проводился за период с января 2017 г. по май 2024 г. В качестве конечных точек определены: развитие повторного ишемического инсульта (ИИ) и развитие крупного кровотечения. Комбинированная конечная точка (ККТ) включала смерть от всех причин: ИИ, транзиторную ишемическую атаку, периферический тромбоз, инфаркт миокарда и крупное кровотечение. Исследование проводилось в соответствии с протоколом PRISMA. Для каждой конечной точки выполнялась оценка рисков с помощью метода Мантеля–Хензеля, оценивалась величина коэффициента гетерогенности I^2. Уровень систематического смещения оценивался в соответствии с критериями ROBINS-I.

Результаты. Проанализировано 89 источников, из них в метаанализ включено 3 исследования с общей выборкой в 1870 больных, в которую входили пациенты с сокращенной и длительной ААТ по 731 и 1139 человек соответственно. Летальный исход зафиксирован у 7 пациентов, получавших сокращенную ААТ, и у 6 пациентов, получавших длительную ААТ. Пациенты обеих групп имели относительный риск (ОР) летального исхода 1,97, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,59–6,57; p=0,24; I^2=29%. Аналогичные результаты получены для риска транзиторной ишемической атаки (ОР 1,02, 95% ДИ 0,43–2,42; p=0,41; I^2=0%), для риска развития ИИ (ОР 1,01, 95% ДИ 0,41–2,49; p=0,59; I^2=0%), а также для малых кровотечений (ОР 0,81, 95% ДИ 0,49–1,34; p=0,24; I^2=29%). ККТ достигли 26 пациентов, получавших сокращенную ААТ, и 39 пациентов, получавших длительную ААТ, риск наступления ККТ значимо не различался (ОР 1,04, 95% ДИ 0,63–1,72; p=0,15; I^2=48%).

Заключение. В результате проведенного метаанализа значимых различий по риску развития неблагоприятных событий у пациентов, получавших сокращенную и длительную ААТ, не установлено.

Ключевые слова: открытое овальное окно, эндоваскулярное закрытие открытого овального окна, антиагрегантная терапия, двойная антиагрегантная терапия, длительность антитромботической терапии, профилактика тромбозов после эндоваскулярного лечения

Для цитирования: Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Чашин М.Г., Гришин Н.С., Стрелкова А.В., Азимова М.Р., Комаров А.Л. Сравнение длительной и сокращенной схем антиагрегантной терапии после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: метаанализ данных клинических исследований. Терапевтический архив. 2024;96(12):1151–1160. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203004

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Терещенко Андрей Сергеевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова».
E-mail: Andrew034@yandex.ru

✉**Andrew S. Tereshchenko.** E-mail: Andrew034@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4198-0522

Меркулов Евгений Владимирович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Evgeny V. Merkulov. ORCID: 0000-0001-8193-8575

Чашин Михаил Георгиевич – канд. мед. наук, рук. липидной клиники КДЦ, врач-кардиолог/нутрициолог, липидолог, врач функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины»

Mikhail G. Chashchin. ORCID: 0000-0001-6292-3837

Гришин Никита Сергеевич – ординатор отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Nikita S. Grishin. ORCID: 0009-0009-3556-9102

Стрелкова Анна Владиславовна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. микроциркуляции и регионарного кровообращения ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины», врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница»

Anna V. Strelkova. ORCID: 0000-0003-4789-1640

Азимова Макка Ризвановна, врач-кардиолог 5-го кардиологического отд-ния Научно-исследовательского института кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Makka R. Azimova. ORCID: 0000-0001-7092-8689

Комаров Андрей Леонидович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Andrey L. Komarov. ORCID: 0000-0001-9141-103X

ORIGINAL ARTICLE

Comparison of long-term and short-term antiplatelet therapy after endovascular closure of patent foramen ovale: a meta-analysis of clinical trial data

Andrew S. Tereshchenko[✉1], Evgeny V. Merkulov[1], Mikhail G. Chashchin[2,3], Nikita S. Grishin[1], Anna V. Strelkova[3,4], Makka R. Azimova[1], Andrey L. Komarov[1]

[1]Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;
[2]Clinic KDTs, Moscow, Russia;
[3]National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;
[4]Odintsovo Regional Hospital, Odintsovo, Russia

Abstract

Background. Administration of antiplatelet therapy (APT) is the basis for the prevention of thrombotic complications after endovascular closure of patent foramen ovale (PFO). The 2018 European consensus document on the management of patients with PFO recommended long-term APT. Dual antiplatelet therapy was prescribed for 6 months followed by acetylsalicylic acid (ASC) monotherapy for up to 5 years. Subsequent clinical trials demonstrated a trend towards shorter APT due to the risk of ASC-associated bleeding. In 2022, the SCAI society recommended limiting the duration of APT to 5 months. However, the evidence base is insufficient.

Aim. To compare the efficacy and safety of shortened and prolonged APT regimens after endovascular closure of PFO.

Materials and methods. Data were searched for the period from January 2017 to May 2024. The primary endpoint was defined as the development of recurrent ischemic stroke (IS). The development of major bleeding was selected as the secondary endpoint. The combined endpoint (CEP) included all-cause death, IS, transient ischemic attack, peripheral thrombosis, myocardial infarction, and major bleeding.

Results. Eighty-nine sources were analyzed, of which 3 studies with a total sample of 1870 patients were included in the meta-analysis, which included 731 and 1139 patients with shortened and prolonged APT, respectively. Fatal outcome was recorded in 7 patients receiving abbreviated APT and 6 patients receiving prolonged APT. Patients in both groups had a comparable risk of mortality (RR 1.97; 95% CI 0.59–6.57; p=0.24; I^2=29%). Similar results were obtained for the risk of TIA (RR 1.02; 95% CI 0.43 to 2.42; p=0.41; I^2=0%), for the risk of IS (RR 1.01; 95% CI 0.41–2.49; p=0.59; I^2=0%), and for minor bleeding (RR 0.81; 95% CI 0.49–1.34; p=0.24; I^2=29%). CEP was achieved in 26 patients receiving abbreviated APT and 39 patients receiving prolonged APT; the risk of CEP did not significantly differ between combined endpoints (RR 1.04; 95% CI 0.63–1.72; p=0.15; I^2=48%).

Discussion. The results of the meta-analysis showed that there was no statistical difference between abbreviated and prolonged APT in terms of efficacy and safety, which is consistent with previous clinical studies.

Conclusion. Abbreviated APT can be considered as the strategy of choice in patients at high risk of bleeding and in the absence of risk factors for thromboembolism. Conducting new studies will make it possible to accurately determine the duration of APT and develop clinical recommendations with a convincing evidence base.

Keywords: patent foramen ovale, endovascular closure of patent foramen ovale, antiplatelet therapy, dual antiplatelet therapy, duration of antithrombotic therapy, prevention of thrombosis after endovascular treatment

For citation: Tereshchenko AS, Merkulov EV, Chashchin MG, Grishin NS, Strelkova AV, Azimova MR, Komarov AL. Comparison of long-term and short-term antiplatelet therapy after endovascular closure of patent foramen ovale: a meta-analysis of clinical trial data. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1151–1160. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203004

Введение

Тромботические осложнения [1] после эндоваскулярного закрытия (ЭЗ) открытого овального окна (ООО) могут возникать вследствие травмирования эндокарда и развития асептического воспаления с формированием тромбов на устройстве. Также этот процесс может быть связан с активацией компонентов системы свертывания крови при контакте с поверхностью окклюдера, несмотря на то что устройства покрываются инертными соединениями.

С целью профилактики тромбообразования после ЭЗ ООО пациентам назначают антиагрегантную терапию (ААТ) [2–4]. Определение ее длительности основано на скорости прорастания окклюдера эндокардом – эндокардиализации [5]. В первый месяц риск образования тромбов на устройстве наиболее велик, что может привести к повторному ишемическому инсульту (ИИ) и/или транзиторной ишемической атаке (ТИА). Приводятся данные, что эндокардиализация устройства достигается в период с 6 мес до 1 года, а в некоторых случаях этот процесс может занимать до 5 лет [6–8].

В 2018 г. сформулирован Европейский консенсусный документ по ведению пациентов с ООО (European position paper on the management of patients with patent foramen ovale) [6]. В нем рекомендовалась длительная ААТ после установки окклюдера, заключающаяся в назначении двойной ААТ (ДААТ) – ацетилсалициловая кислота (АСК) + клопидогрел на 6 мес с последующим переходом на монотерапию АСК длительностью до 5 лет. На момент издания консенсусного документа доказательная база определялась как недостаточная.

Последующие клинические исследования продемонстрировали возможность сокращения сроков ААТ. Авторы указанных работ [9–14] изучали различные схемы, включавшие ДААТ длительностью от 1 мес до года с последующей монотерапией до 8 мес либо ее отсутствием. Такая тенденция связана с риском развития АСК-ассоциированных кровотечений и других побочных явлений. Кроме того, в качестве вторичной профилактики ишемических событий ЭЗ ООО выполняется преимущественно молодым пациентам с активным образом жизни, длительная терапия у которых коррелирует с низкой комплаентностью.

Основываясь на полученных данных, в 2022 г. Американское общество по кардиоваскулярной ангиографии и вмешательствам (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions) рекомендовало сокращенную схему ААТ – на протяжении первых 5 мес после ЭЗ ООО [15]. Однако доказательная база по-прежнему остается недостаточной.

Таким образом, решение о назначении длительной или сокращенной схемы ААТ в большинстве случаев принимается специалистом на основании собственного клинического опыта, данных анамнеза и результатов обследования. Отсутствие четких клинических рекомендаций по тактике ведения пациентов после ЭЗ ООО требует проведения новых исследований и дальнейшего анализа опубликованных работ [1, 16].

Цель метаанализа – изучение эффективности и безопасности сокращенной и длительной схем ААТ у пациентов, перенесших ЭЗ ООО.

Цель исследования – изучение риска развития неблагоприятных ишемических и геморрагических событий у пациентов, получавших сокращенную и длительную ААТ, посредством проведения систематического обзора и метаанализа опубликованных данных.

Материалы и методы

Соответствие требованиям и стратегия поиска

Поиск и обработка данных осуществлялись в соответствии с критериями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [17]. Поиск проводился в электронных базах научных публикаций PubMed, Google Scholar и РИНЦ за период с января 2017 г. по май 2024 г., с последней датой обращения 17.05.2024. Были применены ключевые слова «открытое овальное окно», «двойная антиагрегантная терапия», «длительность двойной ангиагрегантной терапии после закрытия открытого овального окна», patent foramen ovale, PFO closure, dual antiplatelet therapy, dual antiplatelet therapy after Patent Foramen Ovale closure, DAPT after PFO closure, duration of DAPT after PFO closure.

Критерии включения: клинические исследования с участием пациентов, прошедших ЭЗ ООО; возраст пациентов от 18 лет; послеоперационное лечение включало ДААТ в течение 6 мес и монотерапию АСК до 5 лет, а также сокращенную схему ААТ; доступность полного текста публикации.

Критерии исключения: назначение только длительной или только сокращенной схемы ААТ; отсутствие полных данных исследования или незавершенные исследования.

Каждое отобранное исследование, в соответствии с Кокрановскими рекомендациями, оценивалось двумя авторами-исследователями независимо друг от друга. Из каждого включенного исследования извлекались данные: число пациентов, возраст, пол, индекс массы тела, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, инфаркт миокарда (ИМ), фибрилляция предсердий, мигрень, тромбоз глубоких вен, которые заносились с помощью специальной формы учета в электронную таблицу.

Для оценки качества включенных исследований применялись критерии ROBINS-I tool, позволяющие объективно изучить риск смещения в когортных исследованиях и исследованиях «случай-контроль», где интервенции не распределяются случайным образом. В качестве категорий использовались: смещение из-за конфаундинга (Bias due to confounding); смещение, связанное с отбором участников в исследование (Bias in selection of participants into the study); смещение вследствие классификации вмешательств (Bias in classification of interventions); смещение, связанное с отклонением от намеченного вмешательства (Bias due to deviations from intended interventions); смещение, связанное с отсутствием данных (Bias due to missing data); смещение, обусловленное измерением исходов (Bias in measurement of outcomes); смещение, связанное с представлением результатов (Bias in selection of the reported result). В каждой категории риск смещения классифицировался как низкий, неопределенный или высокий.

В качестве конечной точки определены: смерть, развитие повторного криптогенного инсульта, развитие крупного кровотечения. Комбинированная конечная точка (ККТ) включала смерть от всех причин: ИИ, ТИА, периферический тромбоз, ИМ, крупное кровотечение.

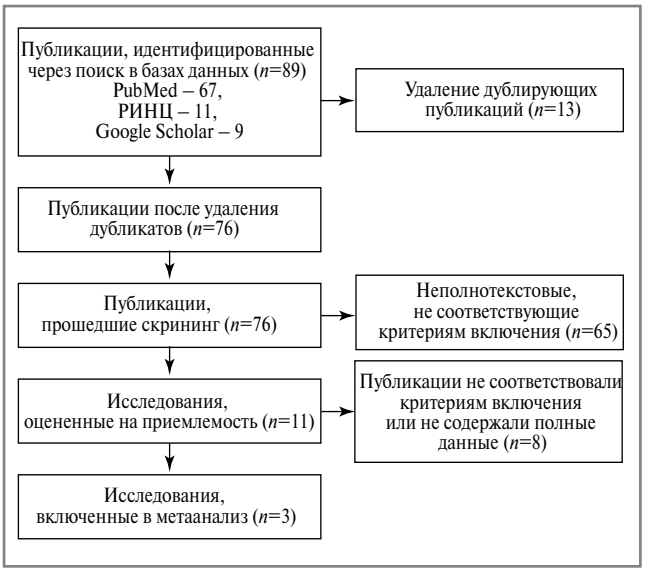


Рис. 1. **Схема формирования выборки исследований.**

Fig. 1. **Algorithm for the selection of studies.**

Статистический анализ данных

Для дихотомических исходов регистрировали количество событий и общее число пациентов в группах с сокращенной и длительной схемами ААТ. В качестве оценочной меры использовалась величина относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Метаанализ проводился с помощью программного комплекса RevMan Web Version: 8.1.1 на основе метода Мантеля–Хензеля в рамках модели фиксированных эффектов. Гетерогенность в исследованиях оценивалась с использованием *Q*-критерия Кохрена и статистики I^2. Статистическая неоднородность определялась при уровне $p<0,1$, а также если индекс гетерогенности I^2 превышал 50%. Величину систематической ошибки публикации оценивали с помощью построения воронкообразных диаграмм. Ввиду ограниченного количества включенных исследований и отсутствия категорий высокого риска смещения анализ чувствительности не выполнялся.

Результаты

Поиск и анализ исследований

Всего выделено 89 публикаций, из которых удалено 13 дублирующих записей и еще 65 записей, не содержащих полнотекстовых статей и не соответствующих исследуемой тематике. Из 11 клинических исследований, подходящих под условия поиска, 8 публикаций не соответствовали критериям включения или не содержали полных данных. Таким образом, в анализ включено 3 исследования с общей выборкой в 1870 пациентов (**рис. 1**).

Характеристика исследований

Критерии включения во всех 3 исследованиях были сравнимыми и предполагали участие пациентов, прошедших ЭЗ ООО в связи с ИИ, ТИА и другими заболеваниями, ассоциированными с шунтированием крови. После установки окклюдера больным назначалась сокращенная или длительная схема ААТ. Некоторые пациенты самостоятельно досрочно прекращали терапию по различным причинам. В качестве лекарственных препаратов ААТ применялись АСК, клопидогрел или их комбинация.

 https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203004

Таблица 1. **Клинические характеристики пациентов в исследованиях**
Table 1. **Clinical characteristics of patients in studies**

Исследование	P. Guedeney и соавт. [18]		J. Wintzer-Wehekind и соавт. [20]		J. Kefer и соавт. [10]	
Группы	Сокращенная ААТ	Длительная ААТ	Сокращенная ААТ	Длительная ААТ	Сокращенная ААТ	Длительная ААТ
Число пациентов, абс.	599	933	46	120	86	86
Возраст, лет	40 (40–57)**	49 (41–56)**	42 (11)*	44 (12)*	40 (10)*	41 (10)*
Женщины, абс. (%)	272 (45,4)	375 (40,2)	28 (61)	66 (55)	38 (44,2)	49 (57)
ИМТ, кг/м^2	26 (23,1–29,4)**	24,7 (22,2–28,0)**	25,2 (3,6)*	24,9 (3,9)*	н/д	н/д
Курение, абс. (%)	137 (20,8)	314 (33,7)	4 (9)	16 (13)	32 (37,2)	38 (44,2)
СД, абс. (%)	22 (3,7)	29 (3,1)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	3 (3,5)
АГ, абс. (%)	123 (20,5)	163 (17,5)	2 (4)	1 (1)	10 (11,6)	10 (11,6)
Дислипидемия, абс. (%)	119 (19,9)	191 (20,5)	3 (7)	11 (9)	9 (10,5)	4 (4,7)
ИМ, абс. (%)	8 (1,3)	22 (2,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ФП, абс. (%)	0 (0)	2 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Мигрень, абс. (%)	103 (17,2)	156 (16,7)	7 (15)	31 (26)	35 (40,7)	37 (43)
ТГВ, абс. (%)	40 (6,7)	50 (5,4)	4 (9)	8 (7)	5 (7)	6 (7)

*M (SD); **Me ($Q1$–$Q3$), ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, ТГВ – тромбоз глубоких вен.

Рис. 2. **Сводная оценка риска смещения по различным категориям (ROBINS-I tool).**
Fig. 2. **Summary assessment of bias risk by different categories (ROBINS-I tool).**

В многоцентровом исследовании P. Guedeney и соавт. [18] в выборку вошли 1532 пациента, длительность наблюдения составила 2,4 [1,1; 4,4] года. Продолжительность ААТ различалась в зависимости от страны, в которой располагалась клиника. Так, специалисты из Франции, в соответствии с региональными рекомендациями [19], в основном придерживались схемы назначения ДААТ до 3 мес. После этого осуществлялся переход на монотерапию АСК или клопидогрелом до 5 лет. В канадском центре преимущественно назначалась монотерапия АСК или ингибитором рецепторов P2Y12, к которым относятся клопидогрел, прасугрел и тикагрелор.

В исследовании J. Wintzer-Wehekind и соавт. [20] приняли участие 166 человек, длительность наблюдения составила 8 [4; 11] лет. Пациентам назначались длительная и сокращенная схемы ААТ, препаратами выбора были АСК, клопидогрел или их комбинация.

Ретроспективное когортное исследование J. Kefer и соавт. [10] включало выборку из 172 пациентов с продолжительностью наблюдения 10 [3,5; 12,84] лет. Пациентам назначались АСК, клопидогрел или их комбинации на срок до 6 мес при сокращенной схеме ААТ и более 6 мес при длительной.

Окклюдеры для закрытия ООО выбирались в каждом центре с учетом доступности и соответствия анатомическим особенностям каждого пациента. Обязательным было выполнение чреспищеводной эхокардиографии до манипуляции и контроль положения окклюдера в послеоперационном периоде. Исходная характеристика пациентов во всех исследованиях была сравнимой и подробно представлена в **табл. 1**.

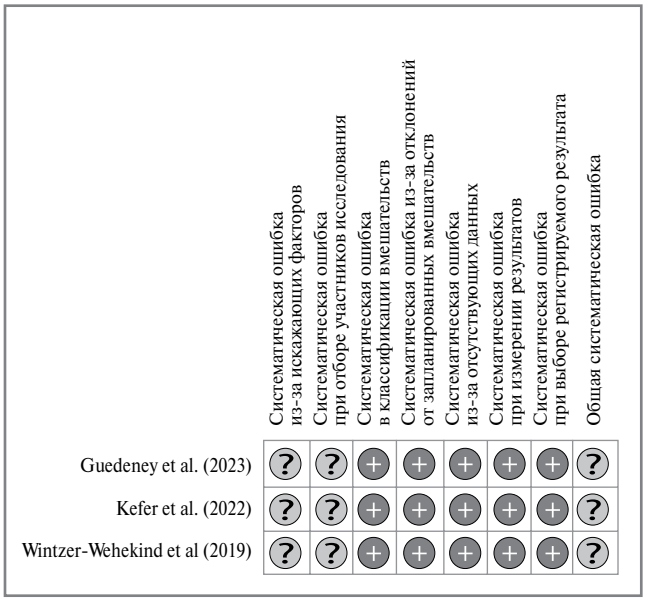


Рис. 3. **Сравнительная оценка риска смещения во включенных исследованиях («+» – низкий риск смещения; «?» – неопределенный риск смещения).**

Fig. 3. **Comparative assessment of bias risk in included studies (+ = low bias risk; ? = uncertain bias risk).**

Оценка качества исследований

Результаты оценки риска смещения по различным категориям, в соответствии с инструментом ROBINS-I, представлены на **рис. 2**.

На **рис. 3** представлены результаты оценки риска смещения для каждого из трех включенных в метаанализ исследований: [10, 18, 20].

Общая оценка риска смещения определена как благоприятная, в частности в отношении смещения из-за классификации вмешательств, отклонений от назначенных вмешательств, отсутствия данных, измерения исходов и представления результатов. Тем не менее во всех работах отмечался неопределенный риск смещения, связанный с конфаудингом и отбором участников, что необходимо принимать во внимание при интерпретации результатов настоящего метаанализа.

Результаты метаанализа

Сравнительная характеристика результатов исследований, включенных в метаанализ, представлена в **табл. 2**.

Комбинированная конечная точка

Результат метаанализа по влиянию получаемых схем ААТ на достижение ККТ представлен на **рис. 4**. Суммарно по всем исследованиям зафиксировано 65 событий: 26 в группах с сокращенной схемой и 39 событий в группах с длительной ААТ. Общее число включенных пациентов – 731 и 1139 соответственно. ОР для всех исследований составил 1,04 (95% ДИ 0,63–1,72), что свидетельствует об отсутствии значимых различий в рисках наступления ККТ между различными схемами.

Гетерогенность между исследованиями умеренная (Chi^2=3,82, df=2, p=0,15; I^2=48%), что указывает на наличие некоторой вариабельности результатов между ними. Статистическая значимость общего эффекта не достигнута (Z=0,17, p=0,87). Симметричная форма воронкообразного графика указывает на отсутствие значительных публикационных смещений, что подтверждает надежность полученных результатов (**рис. 5**).

Летальный исход

Результаты метаанализа по влиянию получаемых схем ААТ на летальный исход представлены на **рис. 6**. Общее число зарегистрированных летальных исходов – 13: 7 случаев в группах с сокращенной ААТ и 6 в группах с длительной ААТ. Общий ОР для всех исследований составил 1,97 (95% ДИ 0,59–6,57), что свидетельствует о незначительной разнице по показателю летальности между исследуемыми группами.

Гетерогенность исследований низкая (Chi^2=2,83, df=2, p=0,24; I^2=29%), что указывает на отсутствие значительной вариабельности результатов между ними. Величина общего эффекта статистической значимости не достигнута (Z=1,10, p=0,27). Симметричная форма воронкообразного графика указывает на отсутствие значительных публикационных смещений, что подтверждает надежность полученных результатов (**рис. 7**).

Транзиторные ишемические атаки

Результаты метаанализа по влиянию схем ААТ на частоту ТИА представлены на **рис. 8**. Суммарно по всем ис-

Таблица 2. **Результаты исследований**

Table 2. **Results of the studies**

Исследование	P. Guedeney и соавт. [18]		J. Wintzer-Wehekind и соавт. [20]		J. Kefer и соавт. [10]	
Группы	Сокращенная ААТ	Длительная ААТ	Сокращенная ААТ	Длительная ААТ	Сокращенная ААТ	Длительная ААТ
	Показатель, абс. (%)					
Смерть	6 (1)	2 (0,2)	1 (2,2)	3 (2,5)	0 (0)	1 (1,2)
ИИ	6 (1)	8 (0,9)	0 (0)	0 (0)	2 (2,3)	3 (3,5)
ТИА	6 (1)	7 (0,8)	0 (0)	7 (5,8)	3 (3,5)	3 (3,5)
ИИ+ТИА	12 (2)	15 (1,6)	0 (0)	7 (5,8)	5 (5,8)	6 (7)
Периферическая эмболия	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ИМ	2 (0,3)	4 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Крупное кровотечение	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)
Малое кровотечение	9 (1,5)	9 (1)	2 (4,3)	10 (8,3)	12 (14)	19 (22,1)
ККТ	20 (3,3)	21 (2,3)	1 (2,2)	11 (9,2)	5 (5,8)	7 (8,1)

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203004

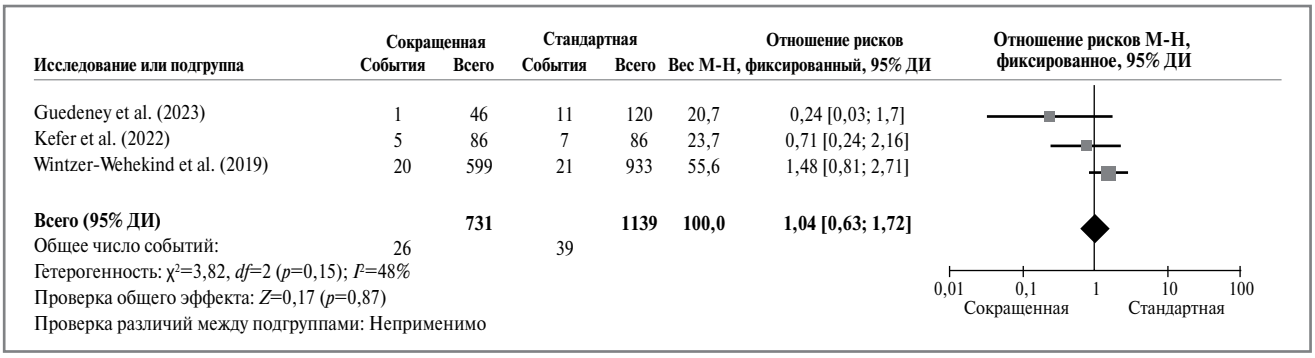


Рис. 4. **Показатели достижения ККТ в изученных группах с сокращенной и длительной ААТ.**

Примечание. Здесь и далее (рис. 6, 8, 10, 12, 14) размер квадратных маркеров данных пропорционален статистическому весу исследования.

Fig. 4. **Rate of combined endpoint achievement in the studied groups with reduced and prolonged antiplatelet therapy (APT).**

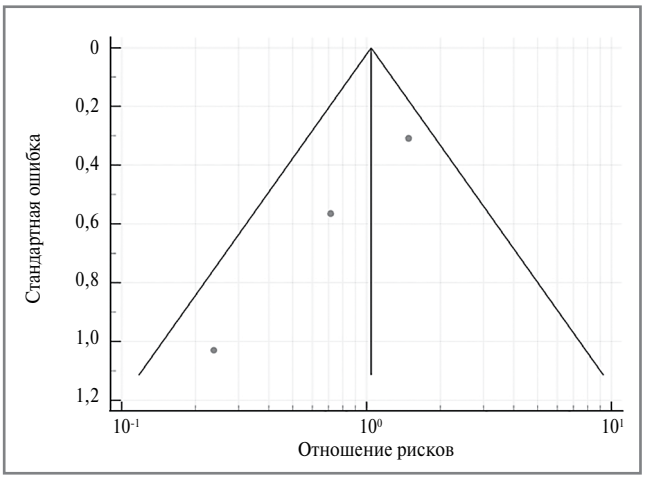


Рис. 5. **Воронкообразный график для показателя ККТ.**

Fig. 5. **Funnel plot for combined endpoint rate.**

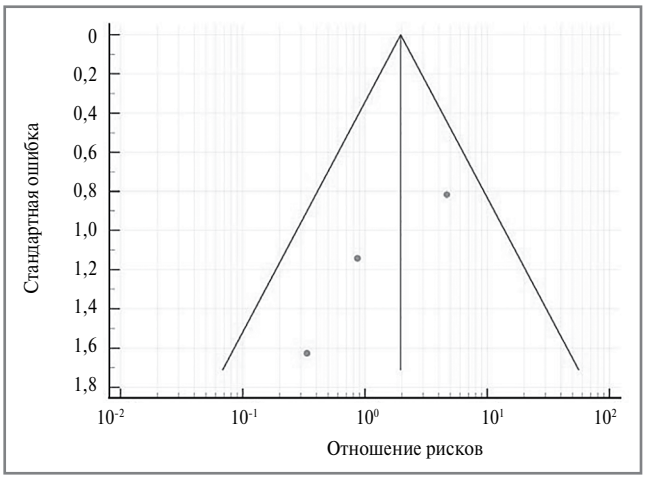


Рис. 7. **Воронкообразный график для показателя летальности.**

Fig. 7. **Funnel plot for mortality rate.**

следованиям зафиксировано 26 случаев – 9 эпизодов ТИА в группах с сокращенной длительностью ААТ и 17 в группах с длительной терапией. Общий ОР для всех исследований составил 1,02 (95% ДИ 0,43–2,42), что свидетельствует об отсутствии значимых различий в рисках наступления ТИА между пациентами, получавшими различные схемы.

Гетерогенность между исследованиями низкая (*Chi*²=1,79, *df*=2, *p*=0,41; I^2=0%), что указывает на отсутствие значительной вариабельности результатов между ними. Статистическая значимость общего эффекта не достигнута (*Z*=0,04, *p*=0,97). Симметричная форма воронкообразного графика указывает на отсутствие значительных публикационных смещений, что подтверждает надежность полученных результатов (**рис. 9**).

Ишемический инсульт

Результаты метаанализа по влиянию схем ААТ на частоту ИИ представлены на **рис. 10**. Суммарно зафиксиро-

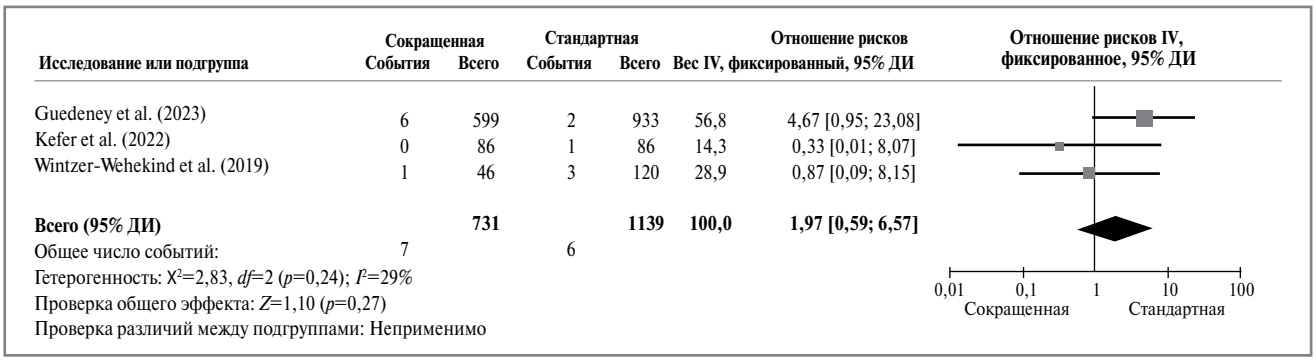


Рис. 6. **Показатели летальности в изученных группах с сокращенной и длительной ААТ.**

Fig. 6. **Mortality rates in the studied groups with reduced and prolonged APT.**

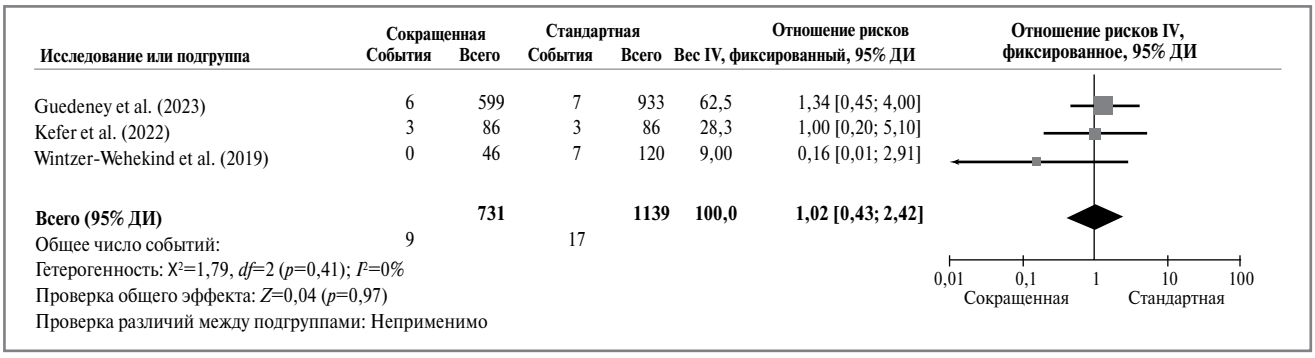


Рис. 8. **Показатели частоты ТИА в изученных группах с сокращенной и длительной ААТ.**

Fig. 8. **Transient ischemic attack (TIA) rate in the studied groups with reduced and prolonged APT.**

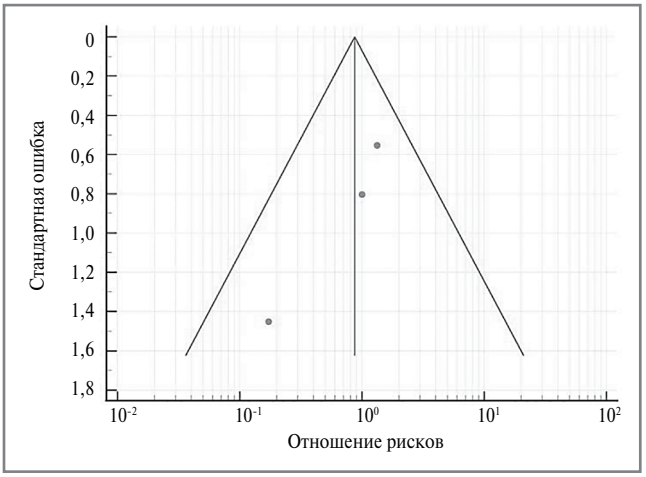


Рис. 9. **Воронкообразный график для показателя ТИА.**

Fig. 9. **Funnel plot for TIA rate.**

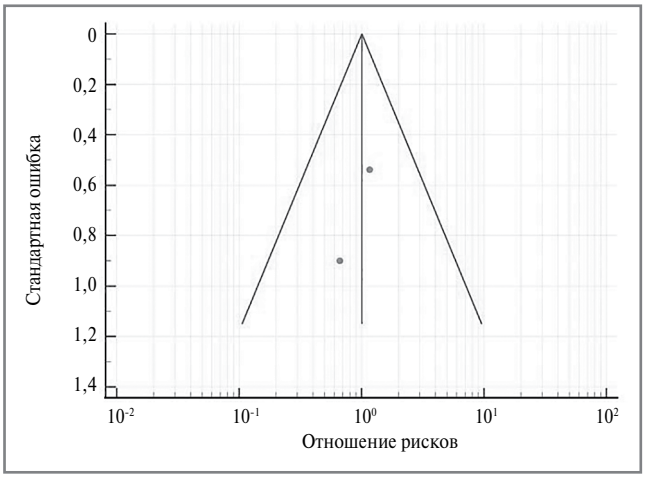


Рис. 11. **Воронкообразный график для показателя ИИ.**

Fig. 11. **Funnel plot for Ischemic stroke (IS) rate.**

вано 19 случаев – 8 эпизодов ИИ в группах с сокращенной длительностью ААТ и 11 в группах с длительной терапией. Общий ОР для всех исследований составил 1,01 (95% ДИ 0,41–2,49), что свидетельствует об отсутствии значимых различий в рисках наступления ИИ у пациентов, получавших различные схемы.

Гетерогенность между исследованиями низкая (Chi^2=0,29, *df*=1, *p*=0,59; I^2=0%), что указывает на отсутствие значительной вариабельности результатов между ними. Статистическая значимость общего эффекта не достигнута (*Z*=0,02, *p*=0,99). Симметричная форма воронкообразного графика указывает на отсутствие значительных публикационных смещений, что подтверждает надежность полученных результатов (**рис. 11**).

Комбинация ИИ и ТИА

Результаты метаанализа по влиянию схем АТТ на частоту ИИ и ТИА представлены на **рис. 12**. Суммарно зафиксировано 45 случаев ИИ+ТИА: 17 эпизодов в группах с сокращенной схемой ААТ и 28 в группах с длительной терапией. Общий ОР для всех исследований составил 1,01 (95% ДИ 0,55–1,87), что свидетельствует об отсутствии зна-

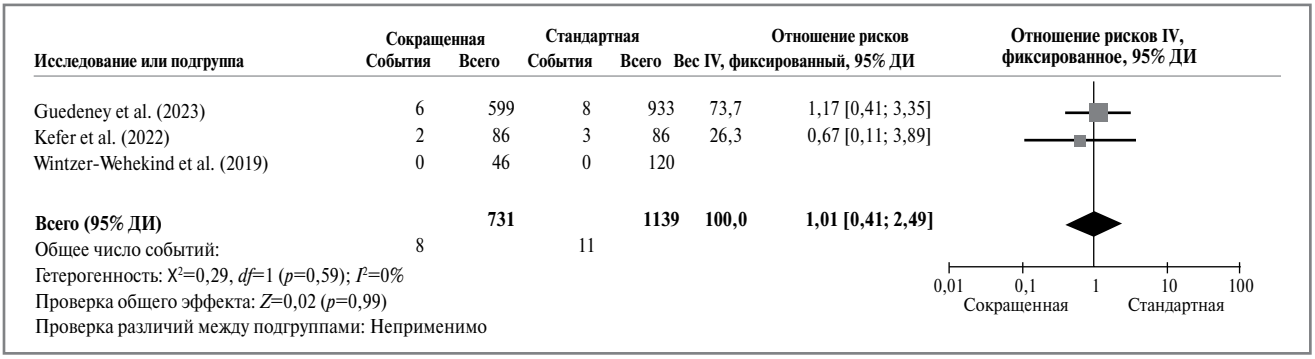


Рис. 10. **Показатели частоты ИИ в изученных группах с сокращенной и длительной ААТ.**

Fig. 10. **IS rate in the studied groups with reduced and prolonged APT.**

 https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203004

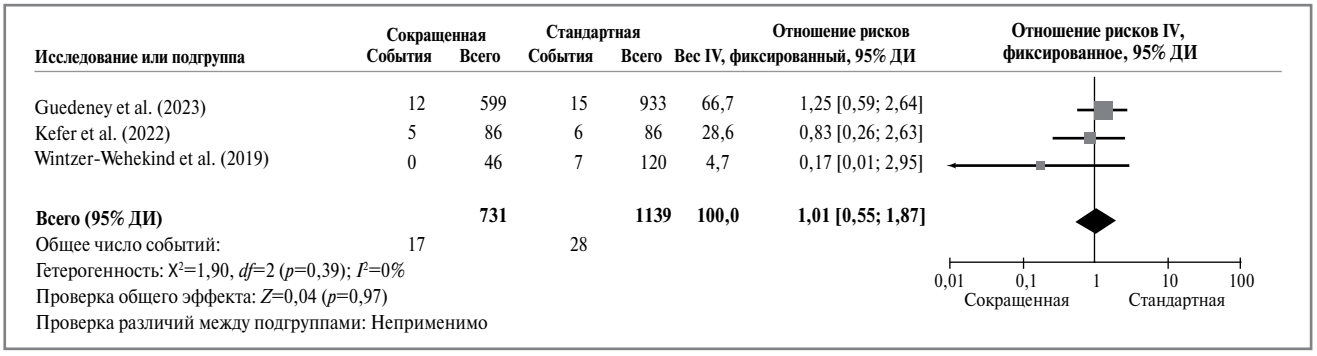


Рис. 12. **Показатели частоты наступления ИИ+ТИА в изученных группах с сокращенной и длительной ААТ.**

Fig. 12. **IS+TIA rate in the studied groups with reduced and prolonged APT.**

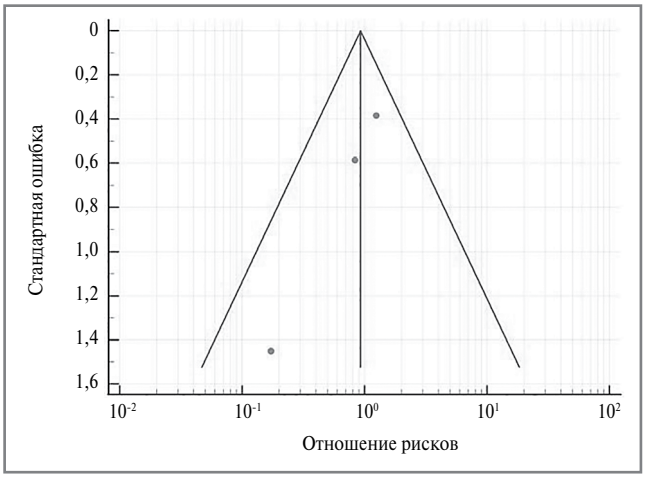


Рис. 13. **Воронкообразный график для показателя ИИ+ТИА.**

Fig. 13. **Funnel plot for IS+TIA rate.**

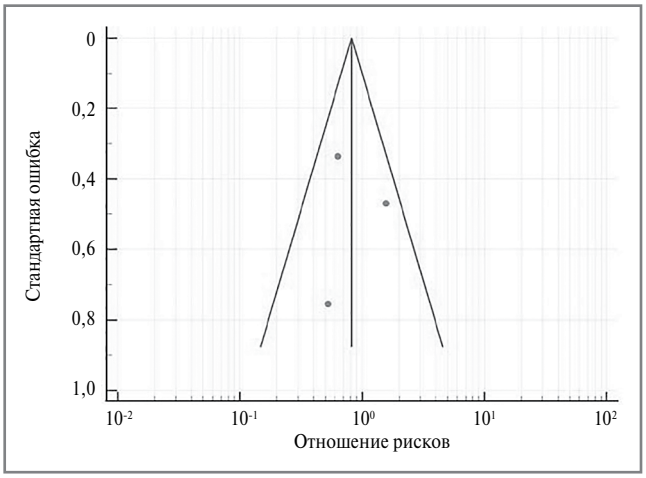


Рис. 15. **Воронкообразный график для показателя частоты малых кровотечений.**

Fig. 15. **Funnel plot for minor bleeding rate.**

чимых различий в рисках наступления ИИ+ТИА между изучаемыми группами.

Гетерогенность между исследованиями низкая (Chi^2=1,90, *df*=2, *p*=0,39; I^2=0%), что указывает на отсутствие значительной вариабельности результатов между ними. Статистическая значимость общего эффекта не достигнута (Z=0,04, *p*=0,97). Симметричная форма воронкообразного графика указывает на отсутствие значительных публикационных смещений, что подтверждает надежность полученных результатов (**рис. 13**).

Малые кровотечения

Результаты метаанализа по влиянию схем ААТ на частоту развития малых кровотечений представлены на **рис. 14**. Зафиксирован 61 эпизод малых кровотечений: 23 случая в группе с сокращенной схемой ААТ и 38 случаев в группе с длительной терапией. Общий ОР для всех исследований составил 0,81 (95% ДИ 0,49–1,34), что свидетельствует об отсутствии значимых различий в рисках наступления малых кровотечений между группами.

Гетерогенность между исследованиями умеренная (Chi^2=2,84, *df*=2, *p*=0,24; I^2=29%), что указывает на наличие

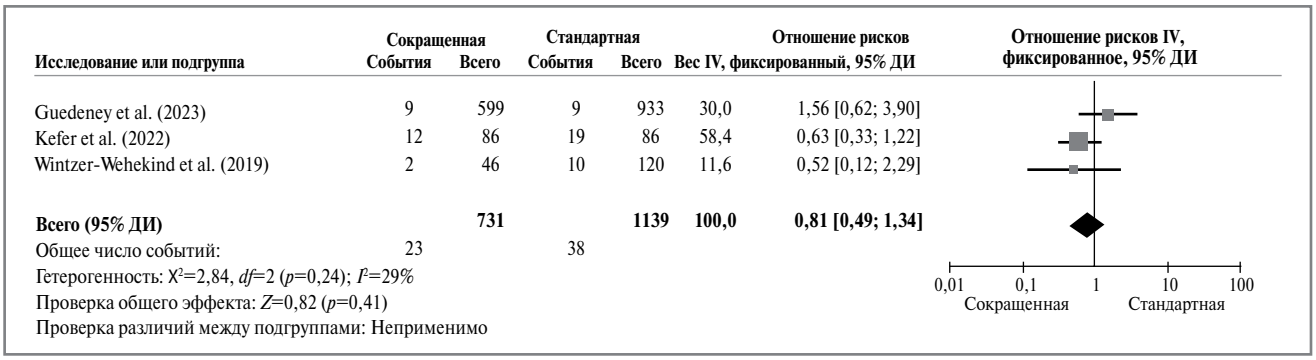


Рис. 14. **Показатели частоты развития малых кровотечений в изученных группах с сокращенной и длительной ААТ.**

Fig. 14. **Minor bleeding rate in the studied groups with reduced and prolonged APT.**

некоторой вариабельности результатов между ними. Статистическая значимость общего эффекта не достигнута (Z=0,82, p=0,41). Симметричная форма воронкообразного графика указывает на отсутствие значительных публикационных смещений, что подтверждает надежность полученных результатов (**рис. 15**).

Обсуждение

Выполненный метаанализ является первым подобным исследованием, направленным на сравнение результатов применения сокращенной и длительной ААТ у пациентов, перенесших ЭЗ ООО.

Тенденция к снижению частоты тромботических осложнений после манипуляции связана с совершенствованием технологии операции и разработкой биологически инертного покрытия окклюдеров. Однако профилактика тромбообразования имеет большое значение до завершения эндокардиализации, поэтому пациентам назначается ежедневный прием антиагрегантов, преимущественно АСК и клопидогрела в низких дозировках. Тем не менее терапия способна вызывать побочные явления, в частности АСК-ассоциированные кровотечения. Возможные осложнения и снижение комплаентности при длительном лечении привели к постановке вопроса о сокращении длительности ААТ, а также об эффективности и безопасности новой схемы.

Ряд клинических исследований [9, 11, 12, 21] показал, что, вероятно, сокращенная схема ААТ не уступает по эффективности и безопасности длительной терапии антиагрегантами. Авторы приводят данные, что частота развития тромбоза достоверно не различается в группе, получавшей ААТ до 6 мес, и в группе, принимавшей терапию более длительное время. Кроме того, установлена склонность к увеличению риска кровотечений, которые по последствиям для пациентов могут быть не менее серьезными, чем тромбоэмболия.

В ретроспективном когортном исследовании J. Kefer и соавт. [10] продемонстрировано, что прекращение ААТ через 6 мес по сравнению с продленной ААТ не увеличило риск повторных инсультов, тромбоза устройства и не ухудшило исход для пациента. К ограничениям данного исследования можно отнести отсутствие рандомизации и небольшой размер выборки с низкой частотой событий.

В исследовании J. Wintzer-Wehekind и соавт. [20] показано, что прекращение ААТ не связано с каким-либо увеличением ишемических событий и потенциально может привести к снижению уровня крупных кровотечений при долгосрочном наблюдении. Однако ограничением данного исследования является его ретроспективный анализ данных.

P. Guedeney и соавт. [18] в своем многоцентровом исследовании отмечают, что назначение ДААТ по сравнению с монотерапией не влияет на клинические результаты после чрескожного закрытия ООО. Ограничения – отсутствие рандомизации и различия в схемах медикаментозной терапии в связи с отличающимися клиническими руководствами по ведению пациентов в странах, участвующих в данном исследовании, что также могло повлиять на его исходы.

Количество клинических исследований, направленных на установление достаточной длительности ААТ после ЭЗ ООО, продолжает увеличиваться. В приведенных результатах наблюдается тенденция, демонстрирующая безопасность профилактики антиагрегантными препаратами в течение 6 мес, однако для пересмотра клинических рекомендаций данных пока недостаточно.

Таким образом, оптимальным вариантом ведения пациентов после ЭЗ ООО представляется индивидуальное определение длительности ААТ на основании оценки рисков тромбообразования и кровотечений.

Заключение

Результаты метаанализа показали сравнимую эффективность сокращенной и длительной ААТ в профилактике тромбозов после ЭЗ ООО. Сокращенная до 6 мес ААТ также может иметь тенденцию к уменьшению риска АСК-ассоциированных кровотечений в долгосрочной перспективе.

Сокращенная ААТ может рассматриваться как стратегия выбора у пациентов, имеющих высокий риск кровотечений, при отсутствии факторов риска тромбоэмболии, в частности у молодых пациентов без сопутствующих заболеваний.

Проведение новых клинических исследований позволит более точно определить необходимую длительность ААТ, выявить группы пациентов, которым показана сокращенная схема, а также разработать клинические рекомендации с убедительной доказательной базой по ведению пациентов с ООО.

Ограничения исследования. В представленный метаанализ включено всего 3 клинических исследования ввиду ограниченности материала. Однако общее число пациентов составило 1870, что позволяет говорить о существовании определенной закономерности в полученных результатах. Также не установлено категорий с высоким риском смещения и гетерогенности результатов.

Несмотря на сравнительно большое число пациентов и период наблюдения, превышающий 10 лет, общая частота как отдельных неблагоприятных событий, так и в составе ККТ относительно низкая, что сопряжено с высокой вероятностью ошибки второго рода.

Включенные в настоящий метаанализ исследования не являлись рандомизированными. После ЭЗ ООО разделение пациентов на группы по длительности ААТ не контролировалось и оценивалось после прекращения лечения. Это связано в том числе с ранней самостоятельной отменой терапии пациентами, которым была назначена длительная ААТ. При последующей обработке результатов их данные отнесены к группе с сокращенной схемой.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ААТ – антиагрегантная терапия
АСК – ацетилсалициловая кислота
ДААТ – двойная антиагрегантная терапия
ДИ – доверительный интервал
ИИ – ишемический инсульт
ИМ – инфаркт миокарда
ККТ – комбинированная конечная точка
ООО – открытое овальное окно
ОР – относительный риск
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ЭЗ – эндоваскулярное закрытие

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Geisler T, Jorbenadze R, Popov AF, et al. Thrombogenicity and Antithrombotic Strategies in Structural Heart Interventions and Nonaortic Cardiac Device Therapy – Current Evidence and Practice. *Thromb Haemost.* 2019;119(10):1590-605. DOI:10.1055/s-0039-1694751
2. Luca F, Pino PG, Parrini I, et al. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke: Integrated Management. *J Clin Med.* 2023;12(5):1952. DOI:10.3390/jcm12051952
3. Комаров А.Л., Кривошеева Е.Н., Макеев М.И., и др. Открытое овальное окно как причина рецидивирующих эмболических инсультов. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив.* 2022;94(9):1109-14 [Komarov AL, Krivosheeva EN, Makeev MI, et al. Patent foramen ovale as the cause of recurrent embolic strokes. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(9):1109-14 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.09.201842
4. Drakopoulou M, Soulaidopoulos S, Stathogiannis K, et al. Antiplatelet and Antithrombotic Therapy After Patent Foramen Oval and Atrial Septal Defect Closure. *Curr Pharm Des.* 2020;26(23):2769-79. DOI:10.2174/1385272824999200427083838
5. Foth R, Quentin T, Michel-Behnke I, et al. Immunohistochemical characterization of neotissues and tissue reactions to septal defect – occlusion devices. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2(2):90-6. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.810507
6. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *EuroIntervention.* 2019;14(13):1389-402. DOI:10.4244/EIJ-D-18-00622
7. Tanabe Y, Suzuki T, Kuwata S, et al. Endothelialization of Amplatzer PFO Occluder Device 12 Months After Implantation: First-in-Human Angioscopic Assessment. *J Invasive Cardiol.* 2022;34(2):E151. DOI:10.25270/jic/21.00305
8. Olasinska-Wisniewska A, Grygier M. Antithrombotic/Antiplatelet Treatment in Transcatheter Structural Cardiac Interventions-PFO/ASD/LAA Occluder and Interatrial Shunt Devices. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:75. DOI:10.3389/fcvm.2019.00075
9. Wintzer-Wehekind J, Alperi A, Houde C, et al. Long-Term Follow-Up After Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(3):278-87. DOI:10.1016/j.jacc.2018.10.061
10. Kefer J, Carbonez K, Pierard S, et al. Antithrombotic Therapy Duration after Patent Foramen Ovale Closure for Stroke Prevention: Impact on Long-Term Outcome. *J Interv Cardiol.* 2022;2022:6559447. DOI:10.1155/2022/6559447
11. Rigatelli G, Zuin M, Dell'Avvocata F, et al. Light anti-thrombotic regimen for prevention of device thrombosis and/or thrombotic complications after interatrial shunts device-based closure. *Eur J Intern Med.* 2020;74:42-8. DOI:10.1016/j.ejim.2019.12.010
12. Srivastava A, Dia A, Mishra S, et al. D-48 Optimal Duration of Dual Anti-Platelet Therapy after Percutaneous Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Defect Closure. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions.* 2022;1(3):100253. DOI:10.1016/j.jscai.2022.100253
13. Alperi A, Guedeney P, Horlick E, et al. Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale in Older Patients With Cryptogenic Thromboembolic Events. *Circ Cardiovasc Interv.* 2022;15(7):e011652. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011652
14. Pristipino C, Filice FB. Long-term benefits and risks in patients after persistent foramen ovale closure: a contemporary approach to guide clinical decision making. *Kardiol Pol.* 2021;79(3):248-54. DOI:10.33963/KP.15817
15. Kavinsky CJ, Szerlip M, Goldsweig AM, et al. SCAI Guidelines for the Management of Patent Foramen Ovale. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 2022;1(4):100039. DOI:10.1016/j.jscai.2022.100039
16. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: Федеральные клинические рекомендации. Всероссийское общество неврологов, Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Ассоциация нейрохирургов России, МОО Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов, Союз реабилитологов России. 2022 [Ishemicheskii insult i tranzitornaia ishemicheskaia ataka u vzroslykh: Federalnye klinicheskie rekomendatsii (in Russian)].
17. Tricco A, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169:467-73. DOI:10.7326/M18-0850
18. Guedeney P, Farjat-Pasos JI, Asslo G, et al. Impact of the antiplatelet strategy following patent foramen ovale percutaneous closure. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2023;9(7):601-7. DOI:10.1093/ehjcvp/pvad023
19. Mas JL, Derex L, Guérin P, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale to prevent stroke recurrence in patients with otherwise unexplained ischaemic stroke: Expert consensus of the French Neurovascular Society and the French Society of Cardiology. *Arch Cardiovasc Dis.* 2019;112(8-9):532-42. DOI:10.1016/j.acvd.2019.06.002
20. Wintzer-Wehekind J, Alperi A, Houde C, et al. Impact of Discontinuation of Antithrombotic Therapy Following Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Embolism. *Am J Cardiol.* 2019;123(9):1538-45. DOI:10.1016/j.amjcard.2019.01.043
21. Noble S, Bonvini RF, Rigamonti F, et al. Percutaneous PFO closure for cryptogenic stroke in the setting of a systematic cardiac and neurological screening and a standardised follow-up protocol. *Open Heart.* 2017;4(1):e000475. DOI:10.1136/openhrt-2016-000475

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.08.2024

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203000

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Возможности визуализации диффузного фиброза миокарда как маркера высокого кардиоваскулярного риска у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

О.И. Венгржиновская✉, И.З. Бондаренко, О.А. Шацкая, Н.В. Тарбаева, А.Ю. Корнелюк, В.Ю. Калашников, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Сахарный диабет 1-го типа (СД 1) нарушает все виды обмена, особенно углеводный и липидный, приводя к целому ряду осложнений этого заболевания. Наиболее серьезное осложнение СД – поражение сердечно-сосудистой системы (ССС). Развитию патологических процессов в ССС предшествуют длительные доклинические изменения. Одно из первых проявлений дисфункции кардиоваскулярной системы – ремоделирование миокарда. Диагностика ремоделирования миокарда у больных СД 1 проводится с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ). При этом в алгоритм обследования молодых пациентов с СД 1 без явных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не включено ЭхоКГ. На доклиническом этапе активно изучается такой маркер изменений в ССС, как состояние внеклеточного матрикса сердца и наличие в нем фибротических изменений. Оценка наличия очагов фиброза доступна при проведении ЭхоКГ, но, как правило, она актуальна для пациентов с СД 1 с уже имеющимися ССЗ. Процессы начального формирования диффузного фиброза (ДФ) миокарда у пациентов с СД без выявленных ССЗ возможно верифицировать посредством проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца. Учитывая, что ДФ увеличивает риск развития жизнеугрожающих аритмий и существенно повышает риск внезапной сердечной смерти у молодых пациентов с СД 1, необходимо пересмотреть стратегию первичной профилактики ССЗ для больных в этой популяции.
Цель. Оценить структурно-функциональное состояние ССС у молодых пациентов с СД 1 без ССЗ по данным ЭхоКГ и МРТ сердца с применением Т1-картирования. Определить наличие и возможности инструментальной визуализации фиброзной ткани в миокарде у молодых пациентов с СД 1, не имеющих ССЗ, без использования лабораторных маркеров ее образования.
Материалы и методы. В исследование включены 110 участников без ССЗ и ожирения: 80 пациентов с СД 1 (средний возраст 26 лет) и 30 участников группы сравнения – без СД (средний возраст 27 лет). Всем участникам было проведено общеклиническое обследование, биоимпедансометрия, электрокардиография, ЭхоКГ, МРТ сердца с Т1-картированием.
Заключение. В ходе проведенной работы ДФ миокарда выявлен в 8,7% случаев у молодых больных СД 1 с помощью МРТ сердца. У здоровых сверстников данных изменений в миокарде не обнаружено. Группа больных СД 1 с ДФ миокарда характеризовалась большей длительностью заболевания (8 лет vs 5 лет) и более выраженными начальными структурными изменениями миокарда (по данным ЭхоКГ) в сравнении с больными СД 1 без фиброза миокарда. При наличии начальных признаков ремоделирования миокарда у больных СД 1 целесообразно проведение МРТ сердца для исключения формирования ДФ.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, магнитно-резонансная томография сердца, Т1-картирование, эхокардиография, диффузный фиброз миокарда

Для цитирования: Венгржиновская О.И., Бондаренко И.З., Шацкая О.А., Тарбаева Н.В., Корнелюк А.Ю., Калашников В.Ю., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Возможности визуализации диффузного фиброза миокарда как маркера высокого кардиоваскулярного риска у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Терапевтический архив. 2024;96(12):1161–1167. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203000

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Сахарный диабет 1-го типа (СД 1) – одно из наиболее распространенных заболеваний, поражающих молодое трудоспособное население. В соответствии с данными Международной федерации диабета Российская Федерация входит в топ-10 стран по заболеваемости СД среди взрослого населения (от 20 до 64 лет). При СД возникают множественные осложнения, но наиболее серьезное из них – поражение

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Венгржиновская Оксана Игоревна** – рук. группы платной госпитализации, врач-эндокринолог отд. координации оказания стационарной помощи. E-mail: vengrzhinovskay@gmail.com

✉**Oksana I. Vengrzhinovskaya.** E-mail: vengrzhinovskay@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3370-8630

Бондаренко Ирина Зиятовна – д-р мед. наук, врач-кардиолог, гл. науч. сотр. отд. кардиологии и сосудистой хирургии

Irina Z. Bondarenko. ORCID: 0000-0002-5178-6029

Шацкая Ольга Александровна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог, вед. науч. сотр. отд. кардиологии и сосудистой хирургии

Olga A. Shatskaia. ORCID: 0000-0003-1831-8052

Тарбаева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог, зав. отд-нием компьютерной и магнитно-резонансной томографии

Natalia V. Tarbaeva. ORCID: 0000-0001-7965-9454

Корнелюк Анастасия Юрьевна – врач-рентгенолог отд-ния компьютерной и магнитно-резонансной томографии

Anastasya Iu. Korneluk. ORCID: 0009-0007-4475-8752

Калашников Виктор Юрьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., врач-кардиолог, зам. дир. Центра по координации эндокринологической службы, зав. отд. кардиологии и сосудистой хирургии

Victor Iu. Kalashnikov. ORCID: 0000-0001-5573-0754

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., врач-эндокринолог, дир. Института диабета, зам. дир.

Marina V. Shestakova. ORCID: 0000-0003-3893-9972

Мокрышева Наталья Георгиевна – чл.-кор. РАН, проф., д-р мед. наук, врач-эндокринолог, зав. каф. персонализированной и трансляционной медицины, дир.

Natalia G. Mokrysheva. ORCID: 0000-0002-9717-9742

ORIGINAL ARTICLE

Imaging techniques for diffuse myocardial fibrosis as a marker of high cardiovascular risk in young patients with type 1 diabetes mellitus

Oksana I. Vengrzhinovskaya✉, Irina Z. Bondarenko, Olga A. Shatskaia, Natalia V. Tarbaeva, Anastasya Iu. Korneluk, Victor Iu. Kalashnikov, Marina V. Shestakova, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Background. Type 1 diabetes mellitus (DM 1) disrupts all types of metabolism, especially carbohydrate and lipid ones, leading to many complications. The most serious DM complication is damage to the cardiovascular system (CVS). Prolonged preclinical changes precede the development of pathological processes in the CVS. One of the earliest manifestations of cardiovascular system dysfunction is myocardial remodeling. In patients with DM 1, myocardial remodeling is diagnosed using echocardiography. However, the examination algorithm does not include echocardiography for young patients with DM 1 without evident cardiovascular diseases (CVD). The state of the heart's extracellular matrix and the presence of fibrotic changes in it are actively studied as a marker of changes in the CVS at the preclinical stage. Assessment of the presence of fibrosis foci is available during echocardiography; however, it is generally relevant for patients with DM 1 with pre-existing CVD. The initial formation of diffuse fibrosis (DF) of the myocardium in patients with DM without diagnosed CVD can be verified by magnetic resonance imaging (MRI) of the heart. Given that DF increases the risk of life-threatening arrhythmias and significantly increases the risk of sudden cardiac death in young patients with DM 1, it is necessary to revise the strategy of primary prevention of CVD for patients in this population.

Aim. To assess the CVS structural and functional state in young patients with DM 1 without CVD according to echocardiography and MRI of the heart using T1 mapping. To determine the presence and instrumental imaging options of fibrous tissue in the myocardium without laboratory markers of its formation in young DM 1 patients without CVD.

Materials and methods. The study included 110 participants without CVD and obesity: 80 patients with DM 1 (mean age 26 years) and 30 patients in the comparison group without DM (mean age 27 years). All participants underwent a general clinical examination, bioelectrical impedance analysis, electrocardiography, echocardiography, and cardiac MRI with T1 mapping.

Conclusion. DF of the myocardium was detected using heart MRI in 8.7% of young patients with DM 1. In healthy peers, these changes in the myocardium were not detected. The group of patients with DM 1 and DF of the myocardium had a longer duration of the disease (8 years vs 5 years) and more severe initial structural changes in the myocardium (according to echocardiography) compared to patients with DM 1 without myocardial fibrosis. In the presence of initial signs of myocardial remodeling in patients with DM 1, it is advisable to conduct a heart MRI to exclude the DF formation.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, magnetic resonance imaging of the heart, T1 mapping, echocardiography, diffuse myocardial fibrosis
For citation: Vengrzhinovskaya OI, Bondarenko IZ, Shatskaia OA, Tarbaeva NV, Korneluk AIu, Kalashnikov VIu, Shestakova MV, Mokrysheva NG. Imaging techniques for diffuse myocardial fibrosis as a marker of high cardiovascular risk in young patients with type 1 diabetes mellitus. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1161–1167. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203000

сердечно-сосудистой системы (ССС) [1]. Развитию патологических процессов в системе сердца и сосудов предшествуют длительные доклинические изменения. Одно из первых проявлений дисфункции кардиоваскулярной системы – ремоделирование миокарда [2]. Диагностика ремоделирования миокарда у больных СД 1 проводится на основании данных эхокардиографии (ЭхоКГ), которая не включена в стандартный алгоритм обследования при СД 1 [3]. В настоящее время одним из патогенетических механизмов развития ремоделирования миокарда принято считать появление фиброзной ткани в миокарде, верификация которой возможна посредством проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца [4].

Среди причин смерти больных СД 1 преобладают острые сердечно-сосудистые события, в число которых входит и внезапная сердечная смерть (ВСС). По данным литературы, само наличие у пациента СД 1 уже повышает риск ВСС в 4 раза среди больных в возрасте до 40 лет [5]. При этом молодым пациентам с СД 1 без выявленных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) из кардиологических обследований показана только ежегодная электрокардиография (ЭКГ), при отсутствии специфических жалоб более углубленное кардиологическое обследование не проводится.

Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у молодых пациентов с СД 1 затруднено. Большинство шкал для оценки сердечно-сосудистого риска валидизированы для больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и в возрасте более 40 лет. Это также вероятная причина высокого уровня смертности среди молодых пациентов с СД 1. В свою очередь, именно для молодых людей с СД 1 описан феномен внезапной смерти в постели Dead in bed, генез которого до сих пор не ясен [6]. Несомненно, эти пациенты входят в группу очень высокого сердечно-сосудистого риска, что требует разработки более чувствительных методов диагностики ССС.

Одна из известных причин ВСС – развитие жизнеугрожающих аритмий. В свою очередь, к наиболее частым причинам нарушения ритма и проводимости сердца относится формирование фиброза в миокарде: чем больше мышечной ткани сердца замещено, тем ожидаемо хуже сердечно-сосудистый прогноз.

При СД 1 очаговый фиброз миокарда может также формироваться при наличии ССЗ. Но мало данных, на каком этапе нарушения углеводного обмена патологическая ткань начинает вымещать миокард у пациентов без явной сердечно-сосудистой патологии. Не ясно, имеет ли значение состояние углеводного обмена, а также обязателен ли этот процесс у всех пациентов с СД 1.

Обратимся к патогенезу возникновения фиброза в миокарде. Диффузный фиброз (ДФ) возникает во внеклеточном матриксе сердца (ВМС). Прямое влияние на ускорение/замедление процессов формирования фиброзной ткани имеют матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы ММП (ТИМП). ММП являются внеклеточными эндопептидазами, участвующими в деградации ВМС и базальной мембраны. В межклеточном пространстве ММП находятся в неактивной форме, их активация происходит под действием протеаз. После активации они принимают участие в тканевой перестройке миокарда.

ТИМП – это небольшие белки, состоящие из двух доменов, фиксируемые шестью дисульфидными связями. ТИМП связывают ММП в соотношении 1:1. На сегодняшний день хорошо изучены 4 типа: ТИМП-1, 2, 3 и 4. Разные типы имеют специфическое воздействие на ММП (**табл. 1**) [7].

На равновесие про- и противофиброгенных компонентов ВМС влияет множество факторов: у пациентов с СД 1 это хроническая гипергликемия, дисбаланс уровня про- и противовоспалительных адипокинов, митохондриальная дисфункция и, как следствие, окислительный стресс [8].

Однако в рутинной клинической практике лабораторная оценка наличия фиброзной ткани у пациентов с СД носит вероятностный характер. Более того, лабораторная диагностика формирования фиброза пока проводится только в крупных городах и медицинских центрах. В связи с этим перспективно использование инструментальных методов визуализации патологических компонентов в миокарде.

Один из методов оценки структурно-функционального состояния ССС – ЭхоКГ, незаменимая в верификации хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и других ССЗ. Геометрия сердца при СД меняется под действием многих факторов, например хронической гипергликемии, что приводит к снижению эффективности кардиореспираторной системы, возникновению тканевой гипоксии, гиперсимпатикотонии. Структурные нарушения сердечной мышцы сопровождаются функциональным ухудшением состояния миокарда. У молодых больных СД 1 в сравнении со сверстниками без диабета нарушена релаксация миофибрилл, приводящая к жесткости миокарда. Известно, что уже в детском возрасте выявляются ЭхоКГ-признаки незначительной дисфункции правого и левого желудочков [9]. В настоящее время ЭхоКГ позволяет верифицировать наличие очагового фиброза, однако диагностика ДФ посредством этого метода не представляется возможной.

МРТ относится к наиболее информативным и объективным методам оценки параметров кардиоваскулярной системы. Уникальным аспектом МРТ сердца является оценка чувствительности мягких тканей к контрастному усилению и скорости выведения контраста, что отражает структурное и функциональное состояние миокарда. В настоящее время доступна не только методика Т1-взвешенных изображений, которые помогают выявить очаговую патологию (фиброз после перенесенного инфаркта миокарда, жировую инфильтрацию миокарда), но и метод Т1-картирования, с помощью которого можно оценить морфологические изменения миокарда и перикардиальных тканей. МРТ сердца с Т1-картированием используется для количественного измерения фиброзных изменений миокарда, экстрацеллюлярной фракции и построения пиксельной схемы строения сердца, что позволяет визуализировать ДФ в миокарде. Время Т1-релаксации уменьшается при накоплении жировой ткани и увеличивается при интерстициальном отеке (например, вследствие инфаркта миокарда). Крайне важен показатель МРТ сердца с Т1-картированием – внеклеточный объем матрикса миокарда (extracellular volume – ECV). ECV отражает объемную долю ткани сердца, не занятую клетками, в том числе показывая состояние ВМС. ВМС составляют протеины (эластин, фибронектин, ламинин и коллаген I и III типов), которые в зависимости от строения и структурной локализации выполняют разные функции. Снижение ECV может быть связано с патологическим ремоделированием миокарда [10]. В настоящее время МРТ сердца с Т1-картированием активно применяется как маркер риска развития ВСС у пациентов с аритмиями, что актуально для пациентов с СД 1. Учитывая преимущества данного метода в сравнении с ЭхоКГ, необходимо рассмотреть возможность более активного использования МРТ у молодых пациентов с СД 1 с целью улучшения стратегии первичной профилактики ССЗ.

Таблица 1. **Разновидности тканевых ТИМП**

Table 1. **Types of tissue matrix metalloproteinase inhibitors**

Ингибитор	Субстрат
ТИМП-1	Образует нековалентный комплекс со всеми активными ММП, за исключением МТ1, МТ3, МТ5. Наибольшая аффинность – к ММП-1, 2, 8, 13, 18, стромелизину-1. Образует комплекс с ММП-9, блокируя ее активацию стромелизинами
ТИМП-2	Активен в отношении всех ММП, с высокой специфичностью ингибирует ММП-2
ТИМП-3	Ингибирует преимущественно ММП-1, 2, 3, 9. Обладает высокой аффинностью к компонентам матрикса, проявляет ингибиторную активность в местах связывания с ними
ТИМП-4	Ингибирует разные ММП, в наибольшей степени ММП-2

Цель исследования – оценить структурно-функциональное состояние ССС у молодых пациентов с СД 1 без ССЗ по данным ЭхоКГ и МРТ сердца с применением Т1-картирования. Определить наличие и возможности инструментальной визуализации фиброзной ткани в миокарде у молодых пациентов с СД 1, не имеющих ССЗ, без применения лабораторных маркеров ее формирования.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с 2020 по 2022 г. В него включены 110 участников без ССЗ, с разделением на 2 группы: 80 пациентов с СД 1 (основная группа) и 30 человек без СД 1 (группа сравнения). Использован произвольный способ формирования выборки.

Основная группа – пациенты с длительностью СД 1 от 1 года до 14 лет, без тяжелых осложнений СД.

Критерии включения в основную группу: возраст от 18 до 40 лет включительно; индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 29,9 кг/м^2; диагноз СД 1 был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями по СД 1 от 2019 г.

Критерии включения в группу сравнения: возраст от 18 до 40 лет включительно; отсутствие СД 1; ИМТ от 18,5 до 29,9 кг/м^2.

Критерии исключения из обеих групп: наличие сенсомоторной или автономной диабетической нейропатии; снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м^2; наличие синдрома диабетической стопы; диабетическая ретинопатия препролиферативной и пролиферативной стадий; артериальная гипертензия любой степени; ишемическая болезнь сердца; артериальная гипертензия любой степени и/или ХСН; нарушения ритма сердца и другие ССЗ; транзиторная ишемическая атака или инсульт; клаустрофобия; злоупотребление алкоголем; беременность и период грудного вскармливания; аллергическая реакция на гадобутрол, калкобутрол натрия, тро-

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203000

метамол, хлористоводородную кислоту; ферромагнитные объекты в теле; психические заболевания; онкологические заболевания.

Всем участникам исследования (n=110) проводились: консультация эндокринолога и кардиолога, биоимпедансометрия, ЭКГ, ЭхоКГ, эргоспирометрия, МРТ сердца с Т1-картированием, забор крови на общий и биохимический анализ, тиреотропный гормон (ТТГ).

В работе использовался анализатор крови для общего анализа крови Sysmex XN-1000, для биохимического анализа крови – Architect c8000, для определения уровня гликированного гемоглобина – D-10 Bio-Rad Laboratories, для определения уровня ТТГ – Cobas 6000 Roche/Hitachi.

Регистрация ЭКГ проведена на аппарате Cardioline ECG200s в 12 стандартных отведениях, трансторакальная ЭхоКГ выполнена на аппарате Vividi-7 (General Electric) с помощью датчиков с частотой 1,7–3,5 МГц, для биоимпедансометрии использовали аппарат InBody 770, для МРТ сердца – томограф GE SIGNA Pioneer 3.0 T (с введением гадолиния – Гадовист, Bayer, Германия, 0,2 мл/кг). Для оценки миокардиального фиброза применили методику MOLLY (Modified LookLocker inversion recovery) со съемкой левого желудочка по короткой оси на 3 срезах до контраста и на 15-й минуте после контраста. Учитывая отсутствие единых референсных значений показателя Т1-картирования после контрастного усиления (Т1+КУ) и тот факт, что при наличии ДФ миокарда определяется снижение показателя Т1+КУ, в нашем исследовании за референсное значение этого показателя был принят нижний показатель Т1+КУ в группе сравнения, равный 412. Также наличие ДФ миокарда определялось в постконтрастном периоде посредством визуальной оценки.

В рамках исключения кардиальной автономной нейропатии пациентам с СД 1 (n=80) проводилась ортостатическая проба и измерение частоты сердечных сокращений в покое. Больных СД 1 с тахикардией покоя (более 100 ударов в минуту) не выявлено: у всех пациентов с СД 1 отрицательный результат ортостатической пробы.

Анализ полученных данных проведен с помощью программ IBM SPSS Statistics 23 (2021) и Microsoft Excel (2019). Различия значений частот в подгруппах оценивали с помощью критерия двустороннего точного решения Фишера и критерия Манна–Уитни. В ходе анализа количественных данных рассчитывались медиана, верхний и нижний квартили (*Me* [*Q*1; *Q*3]). Параметры имеют следующие обозначения: *Me* [25; 75] – медиана, 25- и 75-й перцентили; n – объем анализируемой подгруппы; r – коэффициент линейной корреляции; p – достигнутый уровень статистической значимости. Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 5%, или p<0,05.

Корреляционный анализ проводили с применением критерия корреляции Спирмена. В ходе анализа качественных данных рассчитывали абсолютные и относительные (%) значения.

Все пациенты и участники группы сравнения подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Задачи исследования

1. Оценить возможности инструментальной диагностики фиброзной ткани у молодых пациентов с СД 1, сопоставить данные с группой контроля.
2. Проанализировать ценность показателей ЭхоКГ и МРТ сердца с Т1-картированием в оценке структурной перестройки миокарда в группе пациентов с СД 1.
3. Провести сравнительную взаимосвязь стажа СД и структурных изменений сердечной мышцы у молодых пациентов с СД 1 и наличия/отсутствия ДФ миокарда.

Таблица 2. **Описательная характеристика пациентов с СД 1 и группы сравнения**

Table 2. **Descriptive characteristics of patients with type 1 diabetes mellitus (DM) and comparison groups**

Характеристика	Группа СД 1, n=80, *Me* [*Q*1; *Q*3]	Группа сравнения, n=30, *Me* [*Q*1; *Q*3]	$p_{1,2}$
Возраст, лет	26 [21; 33]	27 [22; 34]	$0{,}979_1$
ИМТ, кг/м^2	21,8 [20,3; 23,8]	21,2 [19,6; 22,4]	$0{,}166_1$
Пол, мужчины/женщины	39/41	13/17	$0{,}092_2$
Жировая ткань, %	21,8 [17,7; 25,4]	21,0 [16,9; 24,4]	$0{,}223_1$
Мышечная ткань, %	40,8 [36,2; 43,2]	42,7 [37,8; 44,5]	$0{,}621_1$
Длительность СД, лет	6,0 [3,2; 10,1]	–	–
HbA_{1c}, %	7,6 [6,9; 8,9]	5,2 [5,0; 5,6]	**<0,001**

Примечание. p_1 – критерий Манна–Уитни, p_2 – точный критерий Фишера.

Результаты

Группа пациентов с СД 1 и группа сравнения были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, процентному содержанию мышечной и жировой ткани. Пациенты с СД 1 не различались между собой по уровню физической активности, выраженности осложнений СД. По данным общего, биохимического анализа крови и уровню ТТГ группы также не различались. Описательная характеристика участников исследования представлена в **табл. 2**.

Всем пациентам и участникам группы сравнения проведено инструментальное исследование ССС. Данные ЭхоКГ представлены в **табл. 3**, данные МРТ сердца с Т1-картированием – в **табл. 4**.

В рамках поиска начального проявления сердечной недостаточности всем пациентам обеих групп проводилась оценка показателей диастолической дисфункции (ДД) миокарда. Соотношение скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и систолу предсердий (E/A), соотношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (E/Eaver) и индексированный объем левого предсердия находились в пределах референсных значений. Данных за наличие ДД в обеих группах не получено.

В группе пациентов с СД 1 обращает на себя внимание увеличение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и относительной толщины стенки (ОТС) в сравнении со сверстниками без СД 1.

При оценке состояния ССС посредством МРТ сердца с Т1-картированием получены следующие данные (**см. табл. 4**).

В обеих группах ДФ миокарда (по данным МРТ сердца с КУ, посредством визуальной оценки) выявлен у 7 пациентов с СД 1, что составило 8,7% из основной группы.

Учитывая отсутствие единых референсных границ показателя Т1 картирования после контрастного усиления

Таблица 3. **Сравнительная оценка групп с СД 1 и без него по данным ЭхоКГ**

Table 3. **Comparative assessment of groups with and without type 1 DM using echocardiography**

Параметр	Группа СД 1, *n*=80, *Me* [*Q*1; *Q*3]	Группа сравнения, *n*=30, *Me* [*Q*1; *Q*3]	p_1
Индекс левого предсердия, мл/м²	25,1 [23,8; 28,1]	26,3 [24,2; 27,8]	0,345
Индекс правого предсердия, мл/м²	20,1 [18,4; 22,3]	20,0 [18,1; 22,0]	0,641
МЖП, см	0,83 [0,72; 0,90]	0,79 [0,68; 0,85]	0,098
КДР, см	4,6 [4,4; 4,9]	4,5 [4,3; 4,8]	0,722
ИММЛЖ, г/м²	74,3 [68,2; 79,5]	69,0 [63,0; 72,2]	**0,005**
ЗСЛЖ, см	0,9 [0,8; 1,0]	0,8 [0,6; 0,9]	**0,002**
ОТС, отн. ед.	0,37 [0,34; 0,41]	0,34 [0,32; 0,36]	**<0,001**
ФВЛЖ, %	59 [56; 63]	61 [59; 63]	0,072
E/A, отн. ед.	1,6 [1,3; 1,82]	1,67 [1,4; 1,9]	0,17
E/Eaver, отн. ед.	6 [6; 7]	6 [6; 8]	0,703

Примечание. p_1 – критерий Манна–Уитни ; КДР – конечный диастолический размер.

Таблица 4. **Сравнительная оценка групп пациентов с СД 1 и без него по показателям МРТ сердца с Т1-картированием**

Table 4. **Comparative assessment of groups of patients with and without type 1 DM using MRI of the heart with T1 mapping**

Показатель	Группа СД 1, *n*=80, *Me* [*Q*1; *Q*3]	Группа сравнения, *n*=30, *Me* [*Q*1; *Q*3]	$p_{1,2}$
МЖП, см	0,71 [0,58; 0,80]	0,60 [0,47; 0,62]	**$0,028_1$**
ЗСЛЖ, см	0,50 [0,45; 0,56]	0,45 [0,40; 0,50]	**$0,012_1$**
ECV	48 [39; 56]	52 [42; 59]	$0,092_1$
Т1+КУ	485 [442; 531]	463 [431; 524]	$0,588_1$
Т1+КУ<412	5/75	0/30	$0,344_2$
Т1 нативный	1241 [1201; 1269]	1249 [1217; 1290]	$0,257_1$
ДФ миокарда (да/нет)	7/73	0/30	$0,029_2$

Примечание. p_1 – критерий Манна–Уитни, p_2 – точный критерий Фишера; Т1 нативный – до контрастирования.

(Т1+КУ), в нашем исследовании за референсное значение был принят нижний показатель Т1+КУ в группе сравнения, равный 409. Среди группы пациентов с СД 1 выявлено 5 (6,2%) пациентов с Т1+КУ<412. При этом у 5 пациентов с уровнем Т1+КУ<412 не определялось диффузное накопление (посредством визуальной оценки) контрастного препарата в миокарде левого желудочка при отсроченном контрастировании.

Таблица 5. **Сравнительная оценка пациентов с СД 1 с ДФ миокарда и без ДФ миокарда**

Table 5. **Comparative assessment of patients with type 1 DM with and without diffuse myocardial fibrosis**

Показатель	Группа СД 1 с ДФ миокарда, *n*=7, Me [*Q*1; *Q*3]	Группа СД 1 без ДФ миокарда, *n*=73, *Me* [*Q*1; *Q*3]	p_1
Возраст, лет	29 [24; 34]	27 [22; 31]	0,282
ИМТ, кг/м²	23,2 [21,2; 23,9]	21,5 [20,1; 23,4]	0,069
Длительность СД, лет	8,0 [4,4; 11,1]	5,3 [2,9; 9,9]	**0,011**
HbA_{1c}, %	7,9 [7,0; 9,1]	7,5 [6,8; 8,1]	0,078
ИММЛЖ, г/м² (ЭхоКГ)	74,1 [67,8; 78,9]	72,2 [66,6; 77,5]	0,621
ЗСЛЖ, см (ЭхоКГ)	0,9 [0,8; 1,0]	0,8 [0,7; 1,0]	0,074
ОТС, отн. ед. (ЭхоКГ)	0,39 [0,36; 0,41]	0,36 [0,33; 0,39]	**0,038**
ЗСЛЖ, см (МРТ сердца)	0,53 [0,45; 0,58]	0,47 [0,40; 0,52]	**0,029**

Примечание. p_1 – критерий Манна–Уитни.

Таблица 6. **Корреляционный анализ связей параметров ССС и уровня компенсации углеводного обмена у пациентов с СД 1 (коэффициент ранговой корреляции Спирмена), *n*=80**

Table 6. **Correlation analysis of the relationships between CVS parameters and the compensation level of carbohydrate metabolism in patients with type 1 DM (Spearman rank correlation coefficient), *n*=80**

Показатель	HbA_{1c}, %	
	r	*p*
ЗСЛЖ (МРТ)	0,376	0,046
ОТС (ЭхоКГ)	0,240	0,027
ИММЛЖ (ЭхоКГ)	0,558	0,022

Примечание. p – ранговый коэффициент корреляции Спирмена, *p*<0,005 – пороговый уровень значимости.

В дальнейшем мы провели сравнительный анализ пациентов с СД 1 и наличием ДФ миокарда (*n*=7) и пациентов с СД 1 без ДФ миокарда (*n*=73). Результаты приведены в **табл. 5**.

В группе пациентов с ДФ миокарда стаж СД был больше (*p*=0,011). Показатели ремоделирования миокарда также различались: значения ОТС (по данным ЭхоКГ) и ЗСЛЖ (по данным МРТ) выше при наличии фиброза в сравнении с его отсутствием (*p*=0,038 и 0,029 соответственно).

Корреляционный анализ

В ходе исследования проведен анализ корреляционных связей параметров ССС с уровнем компенсации углеводного обмена в группе пациентов с СД 1 (*n*=80). Полученные данные приведены в **табл. 6**.

В группе пациентов с СД 1 получены корреляционные взаимосвязи показателя компенсации углеводного обмена – гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) со структурными параметрами ЭхоКГ и МРТ сердца.

Обсуждение

В нашем исследовании изучено состояние ССС по данным ЭхоКГ и МРТ сердца с применением Т1-картирования у молодых пациентов с СД 1. Полученные данные сопоставлены с группой сверстников без СД 1, проведен анализ. Мы также оценили наличие и возможности инструментальной визуализации фиброзной ткани в миокарде у молодых пациентов с СД 1, не имеющих ССЗ, без применения лабораторных маркеров ее формирования.

По результатам проведенной работы даже на небольшой выборке пациентов с СД 1 были выявлены начальные признаки ремоделирования миокарда. В группе пациентов с СД 1 отмечено увеличение ОТС (p<0,001) и ИММЛЖ (p=0,005) в сравнении со сверстниками без СД 1. Данные изменения – первая ступень к развитию ДД и ХСН, но также могут быть признаком развития фиброза в ВМС. В свою очередь, развитие фиброзной ткани в миокарде сопряжено с прогрессированием ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [11], для определения которой необходимо проведение узкоспецифических программ ЭхоКГ, направленных на оценку наличия ДД. К одной из таких программ относится speckle tracking (STRAIN), позволяющая охарактеризовать сократительную функцию левого желудочка. Данная программа позволяет точно определить наличие ДД и выявить пациентов с ХСН и сохраненной ФВЛЖ, которая, в свою очередь, может быть следствием формирования фиброза миокарда [11].

По данным МРТ также выявлены структурные различия сердца среди пациентов с СД 1 и сверстников. У больных СД 1 – более выраженная толщина межжелудочковой перегородки – МЖП (p=0,028) и ЗСЛЖ (p=0,012).

В ходе исследования ДФ миокарда выявлен у 7 пациентов в группе СД 1. В группе сравнения данные за ДФ миокарда не получены. Очаговый фиброз не выявлен ни в одной из групп. В группе больных СД 1 с ДФ миокарда более длительный стаж СД и более выраженные структурные изменения сердечной мышцы. В то же время степень компенсации углеводного обмена сопоставима как при наличии ДФ миокарда, так и в его отсутствие. Вероятно, именно стаж СД и структурные изменения миокарда запускают механизм формирования фиброзной ткани у молодых пациентов с СД 1.

Посредством методики Т1-картирования мы также выявили 5 (6,2%) пациентов с Т1+КУ<412. Но, принимая во внимание отсутствие референсных границ данного показателя (Т1+КУ) и отсутствие диффузного накопления (посредством визуальной оценки) контрастного препарата в миокарде при отсроченном контрастировании, мы не можем достоверно утверждать, что у этих 5 пациентов также присутствует ДФ миокарда. Состояние ВМС при Т1-картировании отражает показатель ECV. По данным литературы снижение ECV связано с патологическим ремоделированием миокарда [9]. В нашей работе не удалось получить достоверных данных по снижению ECV, вероятно, необходима более обширная выборка. Подчеркиваем необходимость дальнейших клинических исследований для определения референсных значений Т1+КУ, ECV и полноценного применения методики Т1-картирования.

В результате корреляционного анализа в группе пациентов с СД 1 получены взаимосвязи показателя компенсации углеводного обмена – HbA_{1c} со структурными параметрами ЭхоКГ и МРТ сердца. Увеличение уровня HbA_{1c} ассоциировано с большими значениями ОТС, ИММЛЖ по данным ЭхоКГ и большим значением ЗСЛЖ по данным МРТ сердца. Соответственно, компенсация углеводного обмена – необходимое условие для первичной профилактики ремоделирования миокарда и, следовательно, развития ССЗ.

Исходя из полученных данных удалось определить, что у 8,7% молодых пациентов с СД 1 без ССЗ выявляется ДФ миокарда, который в дальнейшем может приводит к развитию ССЗ, в частности к жизнеугрожающим аритмиям. Возможно, эти результаты могут частично объяснить феномен Died in bed. Для получения более точных данных по распространенности ДФ миокарда среди молодых пациентов с СД 1 необходимо проведение более обширных клинических исследований.

Заключение

В ходе проведенной работы мы получили данные, что МРТ сердца с отсроченным контрастированием – существенно более чувствительный метод диагностики ДФ миокарда по сравнению с ЭхоКГ в отношении патологического процесса, определяющего неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз. В исследовании в 8,7% случаев ДФ миокарда выявлен у пациентов с СД 1 с помощью МРТ сердца. У здоровых сверстников данных изменений в миокарде не было.

Группа больных СД 1 с ДФ миокарда характеризовалась более длительным стажем заболевания (8 лет vs 5 лет) и более выраженными начальными структурными изменениями миокарда (по данным ЭхоКГ).

При наличии начальных признаков ремоделирования миокарда у больных СД 1 целесообразно проведение МРТ сердца для исключения формирования ДФ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Госзадание «Дисфункция миокарда и формирование сердечной недостаточности в исходе морфологических, молекулярно-генетических и биохимических нарушений в сердечной мышце у пациентов с эндокринопатией» НИР №123021000043-0 (IDC#22237).

Funding source. The study was supported by the Governmental. Task, assignment number №123021000043-0 (IDC#22237).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», выписка №24 из протокола от 24.11.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee (Endocrinology research centre, Minutes No. 24, 20.11.2021). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ВМС – внеклеточный матрикс сердца
ВСС – внезапная сердечная смерть
ДД – диастолическая дисфункция
ДФ – диффузный фиброз
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
МЖП – межжелудочковая перегородка
ММП – матриксная металлопротеиназа
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОТС – относительная толщина стенки
СД 1 – сахарный диабет 1-го типа
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая система
ТИМП – тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ
ТТГ– тиреотропный гормон
ФВЛЖ– фракция выброса левого желудочка
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
E/A – отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения к максимальной скорости потока во время предсердной систолы
ECV (extracellular volume) – внеклеточный объем матрикса миокарда
E/Eaver – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (трикуспидального клапана)
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет.* 2017;20(1):13-41 [Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical report for 2016 according to the federal diabetes registry. *Diabetes Mellitus.* 2017;20(1):13-41 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM8664
2. Бодрова Е.А., Бабаева А.Р., Осадчук М.А., и др. Особенности сердечного ремоделирования и дисфункции миокарда при метаболическом синдроме. *Лучевая диагностика и терапия.* 2020;11(4):52-9 [Bodrova EA, Babaeva AR, Osadchuk MA, et al. Peculiarities of cardiac remodeling and myocardial dysfunction in metabolic syndrome. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2020;11(4):52-9 (in Russian)]. DOI:10.22328/2079-5343-2020-11-4-52-59
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. Сахарный диабет. 2023;26(2S):1-231 [Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AYu. Standards of Specialized Diabetes Care. 11th ed. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(2S):1-231 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13042
4. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, et al. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation.* 2010;122(2):138-44. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.930636
5. Hsieh A, Twigg SM. The enigma of the dead-in-bed syndrome: challenges in predicting and preventing this devastating complication of type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2014;28(5):585-7. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2014.04.005
6. Tu E, Bagnall RD, Duflou J, et al. Post-mortem pathologic and genetic studies in "dead in bed syndrome" cases in type 1 diabetes mellitus. *Hum Pathol.* 2010;41(3):392-400. DOI:10.1016/j.humpath.2009.08.020
7. Венгржиновская О.И., Бондаренко И.З., Шацкая О.А. Роль микроРНК в структурном ремоделировании миокарда при сахарном диабете. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования.* 2021;(2):8-14 [Vengrzhinovskaya OI, Bondarenko IZ, Shatskaya OA. The role of microrna in structural myocardial remodeling in diabetes mellitus. *Meditsina. Sotsiologiia. Filosofiia. Prikladnye Issledovaniia.* 2021;(2):8-14 (in Russian)].
8. Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I, et al. Myocardial fibrosis: biomedical research from the bench to the patient's bed. *European Journal of Heart Failure.* 2017;19(2):177-91. DOI:10.1002/ ejhf.696
9. Abd-El Aziz FM, Abdelghaffar S, Hussien EM. Evaluation of cardiac functions in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2017;25(1):12-9. DOI:10.4250/jcu.2017.25.1.12
10. Miller CA, Naish JH, Bishop P, et al. Comprehensive validation of cardiovascular magnetic resonance techniques for the assessment of myocardial extracellular volume. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(3):373-83. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.112.000192
11. Piek A, de Boer RA, Silljé HH. The fibrosis-cell death axis in heart failure. *Fail Rev.* 2016;21(2):199-211. DOI:10.1007/s10741-016-9536-9

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.08.2024

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203077

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Комбинация статина и эзетимиба в постинфарктном периоде

В.Э. Олейников✉, Л.И. Салямова, А.В. Щербинина, А.В. Голубева, Н.В. Алимов

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия

Аннотация

Цель. Изучить липидснижающий, плейотропные эффекты монотерапии статинами и комбинации с эзетимибом у пациентов в постинфарктном периоде в зависимости от достижения целевого уровня (ЦУ) холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) на протяжении 24 нед.

Материалы и методы. Включены 114 больных с инфарктом миокарда. Лечение начинали с монотерапии статинами, а при недостаточной эффективности добавляли эзетимиб. Через 24 нед группа 1 включала 38 человек, группа 2 – 76 пациентов. На 7–10-е сутки и спустя 24 нед определяли липидный профиль, N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), проводили спекл-трекинг эхокардиографию, ультразвуковое исследование сонных артерий (СА) технологией RF.

Результаты. На 24-й неделе больных разделили в зависимости от достижения/недостижения ЦУ ХС ЛНП. В группу высокоэффективной терапии (ВЭТ) вошли 52 пациента, в группу недостаточно эффективной терапии (НЭТ) – 62 человека. Отношение шансов достижения ЦУ ХС ЛНП при добавлении эзетимиба к статину составило 3,4 [1,8; 6,6] (p<0,001). В группе ВЭТ к 24-й неделе NT-proBNP снизился на 59,6% (p=0,045), в группе НЭТ – на 52,2% (p=0,042). По данным эхокардиографии через 24 нед в группе ВЭТ выявлен прирост глобальной конструктивной работы (Global Constructive Work – GCW) на 9,1% (p=0,036) и индекса глобальной работы (Global Work Index – GWI) на 8,2% (p=0,041) без динамики показателей в группе сравнения. При исследовании СА произошел регресс толщины комплекса интима–медиа в группе ВЭТ и НЭТ на 9,5 и 6,8% соответственно (p<0,05). Только в группе ВЭТ улучшились показатели жесткости общих СА.

Заключение. Достижение ЦУ ХС ЛНП на фоне комбинированной гиполипидемической терапии у больных в постинфарктном периоде характеризуется наиболее выраженным органопротективным эффектом.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, статины, эзетимиб, плейотропные эффекты

Для цитирования: Олейников В.Э., Салямова Л.И., Щербинина А.В., Голубева А.В., Алимов Н.В. Комбинация статина и эзетимиба в постинфарктном периоде. Терапевтический архив. 2024;96(12):1168–1174. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203077

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Combination of statin and ezetimibe in the post-infarction period

Valentin E. Oleynikov✉, Ludmila I. Salyamova, Anastasia V. Sherbinina, Alena V. Golubeva, Nikolai V. Alimov

Penza State University, Penza, Russia

Abstract

Aim. To study the lipid-lowering and pleiotropic effects of statin monotherapy and combination with ezetimibe in patients in the postinfarction period, depending on the achievement of the target level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) for 24 weeks.

Materials and methods. 114 patients with myocardial infarction were included. Treatment was started with statin monotherapy, with insufficient efficacy, ezetimibe was added. After 24 weeks, the 1st group included 38 people, the 2nd – 76 patients. On 7–10th days and 24 weeks later, the lipid profile, the N-terminal fragment of the precursor of the cerebral natriuretic peptide (NT-proBNP) were determined, speckle-tracking echocardiography, ultrasound examination of the carotid arteries (CA) with RF technology were performed.

Results. At week 24, the patients were divided depending on the achievement/non-achievement of the LDL cholesterol target. The highly effective therapy group (HET) included 52 patients, the insufficiently effective therapy group (IET) consisted of 62 people. The ratio of the chances of achieving LDL cholesterol with the addition of ezetimibe to a statin was 3.4 [1.8; 6.6] (p<0.001). In the HET group, by the 24th week, NT-proBNP decreased by 59.6% (p=0.045); in the IET group – by 52.2% (p=0.042). According to echocardiography data, after 24 weeks in the HET group, an increase in global constructive work GCW by 9.1% (p=0.036) and the global work index GWI by 8.2% (p=0.041) was revealed without dynamics of indicators in the comparison group. In the study of the CA, the thickness of the intima-media complex in the HET and IET groups regressed by 9.5% and 6.8% respectively (p<0.05). Only in the HET group did the common CA stiffness indicators improve.

Conclusion. The achievement of LDL cholesterol control on the background of combined lipid-lowering therapy in patients in the postinfarction period is characterized by the most pronounced organoprotective effect.

Keywords: myocardial infarction, statins, ezetimibe, pleiotropic effects

For citation: Oleynikov VE, Salyamova LI, Sherbinina AV, Golubeva AV, Alimov NV. Combination of statin and ezetimibe in the post-infarction period. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1168–1174. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203077

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Олейников Валентин Эливич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии. E-mail: v.oleynikof@gmail.com

Салямова Людмила Ивановна – канд. мед. наук, доц., доц. кафедры терапии

Щербинина Анастасия Вячеславовна – канд. мед. наук, ст. преподаватель каф. терапии

Голубева Алена Владимировна – канд. мед. наук, ст. преподаватель каф. терапии

Алимов Николай Витальевич – студент

✉**Valentin E. Oleynikov.** E-mail: v.oleynikof@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7463-9259

Ludmila I. Salyamova. ORCID: 0000-0001-7130-0316

Anastasia V. Sherbinina. ORCID: 0000-0001-6280-6120

Alena V. Golubeva. ORCID: 0000-0001-6640-6108

Nikolai V. Alimov. ORCID: 0009-0007-3984-2271

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ), представляя собой одну из жизнеугрожающих форм ишемической болезни сердца в связи с высокой инвалидизацией и смертностью, оказывает колоссальное влияние на систему здравоохранения [1]. Проблема касается не только развивающихся, но и развитых стран, и ежегодно затрагивает около 4 млн человек в США и наносит убыток в 85 млрд дол. США [2]. В России ежегодный экономический ущерб от ИМ составляет 213,2 млрд руб., причем большая часть затрат связана с потерей трудоспособности и смертностью населения, а меньшая – с прямыми расходами на оказание медицинской помощи [3].

В настоящее время определены меры вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений после ИМ, среди которых принципиально важной остается коррекция дислипидемии [4].

Повышенный уровень холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) является ключевым маркером развития и прогрессирования атеросклероза, который ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией, увеличением артериальной жесткости, ремоделированием сердца [5, 6]. В ряде исследований снижение ХС ЛНП<1,4 ммоль/л ассоциировали с меньшей частотой сердечно-сосудистых событий по сравнению с целевым уровнем (ЦУ) показателя <1,8 ммоль/л [7, 8], что легло в основу актуальных клинических рекомендаций по ведению пациентов очень высокого риска [9, 10].

Главными инструментами в лечении дислипидемии остаются препараты из группы ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы (статины), которые обладают не только выраженным гиполипидемическим действием, но и множеством плейотропных эффектов. При недостижении ЦУ атерогенной фракции липидов, что наблюдается нередко, рекомендовано добавление эзетимиба для дополнительного снижения сердечно-сосудистого риска [9, 10].

Ранее продемонстрирована связь между успешным лечением аторвастатином и торможением патологического ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), снижением показателей жесткости артерий различного калибра, сопровождавшимися улучшением качества жизни и прогноза у больных с ИМ [11–13]. Между тем роль достижения ЦУ ХС ЛНП в обеспечении многогранной органопротекции при комбинированной гиполипидемической терапии недостаточно освещена в научной литературе.

Цель исследования – изучить липидснижающий, плейотропные эффекты монотерапии статинами и комбинации с эзетимибом у пациентов в постинфарктном периоде в зависимости от достижения ЦУ ХС ЛНП на протяжении 24 нед наблюдения.

Материалы и методы

В одноцентровое открытое проспективное клиническое исследование «КОНТРАST-2» вошли 128 больных с ИМ с подъемом/без подъема сегмента *ST*, госпитализированных в отделение кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии. Протокол и образцы исходной документации одобрены локальным этическим комитетом, все больные подписали информированное согласие. Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT04347434).

Критерии включения: возраст 30–70 лет, ИМ, лабораторно верифицированный некроз миокарда (высокочувствительный тропонин T/I), 12-канальная электрокардиограмма, по данным коронароангиографии – гемодинамически значимый стеноз симптом-связанной артерии.

Критерии исключения: повторный или рецидивирующий ИМ, сахарный диабет 1-го или 2-го типа, корригируемый инсулином, стеноз ствола левой коронарной артерии >30%, хроническая сердечная недостаточность (СН) III–IV функционального класса в анамнезе, острая СН по Killip III–IV, активные заболевания печени, повышение сывороточных аминотрансфераз, хроническая болезнь почек выше 3б-стадии, другие тяжелые сопутствующие заболевания, индекс массы тела ≥35 кг/м^2, индивидуальная непереносимость статинов, эзетимиба.

Медикаментозную терапию назначали в соответствии с клиническими рекомендациями [9, 10]. Все пациенты получали аторвастатин 80 мг/сут или розувастатин 40 мг/сут. При недостижении ЦУ ХС ЛНП (<1,4 ммоль/л и снижение на 50% и более от исходных значений) через 6 нед к терапии добавляли ингибитор всасывания эндо- и экзогенного холестерина в кишечнике эзетимиб 10 мг/сут (Отрио, производитель – АО «АКРИХИН»). Указанные гиполипидемические препараты больные получали безвозмездно на протяжении 24 нед.

На 7–10-е сутки и через 24 нед от развития ИМ проводили комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование.

На биохимическом анализаторе AU680 («Beckman Coulter», США) определяли концентрацию общего ХС (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ). ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда, холестерин липопротеидов невысокой плотности (ХС неЛВП) – как разность между ОХС и ХС ЛВП. С помощью иммуноферментного анализатора Infinite F50 («Tecan», Австрия) определяли N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Для анализа показателя использовали референсные значения с учетом возраста и пола.

Спекл-трекинг эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли на ультразвуковом аппарате Vivid E95 (GE Healthcare, США). Определяли конечный диастолический и систолический объемы, фракцию выброса ЛЖ, индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ и относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ. С помощью программы EchoPac рассчитывали эффективность глобальной работы (Global Work Efficiency – GWE) и индекс глобальной работы (Global Work Index – GWI), глобальную конструктивную (Global Constructive Work – GCW) и потерянную работу (GWW).

Локальную жесткость общих сонных артерий (ОСА) оценивали с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) технологией RF (MyLab «Esaote», Италия). Измеряли толщину комплекса интима–медиа (ТКИМ), коэффициенты поперечной растяжимости и податливости, индексы жесткости α и β.

Методом аппланационной тонометрии на приборе Sphygmocor («AtCor Medical», Австралия) регистрировали диастолическое и систолическое давление в аорте (СДао), каротидно-феморальную (СРПВкф) и каротидно-радиальную скорость (СРПВкр) распространения пульсовой волны.

Для статистической обработки результатов использовали программу Statistica 13.0. При правильном распределении данные представлены в виде *M*±*SD*, при неправильном – в виде медианы (*Q*25%; *Q*75%). Внутри- и межгрупповой анализ нормально распределенных показателей проводили с помощью критерия Стьюдента. Сравнение значений с неправильным распределением в 2 группах осуществляли с использованием критерия Манна–Уитни, внутригрупповую динамику оценивали с помощью критерия Уилкоксона. Качественные показатели анализировали

 https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203077

Таблица 1. **Характеристика групп**

Table 1. **Characteristics of the groups**

Показатель	Группа ВЭТ (*n*=52)	Группа НЭТ (*n*=62)	*p**
Возраст, лет	57,5 (49; 61)	59 (54; 63)	0,110
Мужчины, абс. (%)	50 (96,2)	55 (88,7)	0,139
Женщины, абс. (%)	2 (3,8)	7 (11,3)	
Индекс массы тела, кг/м^2	27,7±4,2	27,4±3,7	0,726
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе, абс. (%)	14 (26,9)	15 (24,2)	0,742
Артериальная гипертензия в анамнезе / выявленная впервые, абс. (%)	49 (94,2)	58 (93,5)	0,877
Сахарный диабет в анамнезе / выявленный впервые, абс. (%)	3 (5,8)	5 (8,1)	0,633
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	123,3±14	126,7±13,2	0,573
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	80 (74; 85)	80 (71; 85)	0,798
Медикаментозная терапия при выписке, абс. (%)			
Статины	52 (100)	62 (100)	1,00
Двойная антиагрегантная терапия	52 (100)	62 (100)	1,00
β-Адреноблокаторы	44 (84,6)	52 (83,9)	0,919
Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	47 (90,4)	57 (91,9)	0,778
Диуретики	17 (32,7)	22 (35,5)	0,754

**p* – достоверность.

с помощью хи-квадрата. Рассчитывали отношение шансов с указанием 95% доверительного интервала. В качестве порога статистической значимости принимали значение $p<0,05$.

Результаты

Исследование завершили 114 (89%) человек. Причины выбывания 2 больных – смерть из-за острой декомпенсации хронической СН и смена места жительства, 12 человек – низкая приверженность лечению и/или соблюдению графика визитов.

В соответствии с дизайном исследования лечение начинали с монотерапии статинами. При недостаточной эффективности добавляли эзетимиб, что привело к формированию групп моно- и комбинированной терапии (**рис. 1**).

На 6-й неделе терапии только 33% пациентов достигли целевого уровня ХС ЛНП. Остальных 67% пациентов перевели на комбинированную терапию статин + эзетимиб. На 24-й неделе в группе монотерапии произошло усколь-

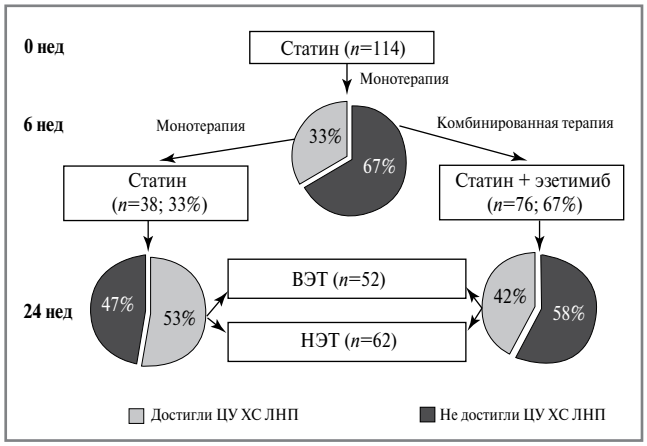


Рис. 1. **Распределение больных в группы ВЭТ и НЭТ.**

Fig. 1. **Distribution of patients into groups of highly effective therapy and insufficiently effective therapy.**

зание эффекта, т.е. эти пациенты не достигли ЦУ, а в группе комбинированной терапии достигли ЦУ 42% человек. Фактически применение только статинов в высоких дозах сопровождалось снижением атерогенной фракции липидов ниже пороговых значений лишь в 17,5% случаев. Отношение шансов достижения ЦУ ХС ЛНП при добавлении эзетимиба к статину по сравнению с монотерапией статином составило 3,4 [95% доверительный интервал 1,8–6,6] ($p<0,001$).

На 24-й неделе больных разделили в зависимости от достижения/недостижения ЦУ ХС ЛНП. В группу высокоэффективной терапии (ВЭТ) вошли 52 (45,6%) пациента, в группу недостаточно эффективной терапии (НЭТ) – 62 (54,4%). Характеристика групп представлена в **табл. 1**.

Динамика лабораторных показателей

В группе ВЭТ выявлено максимально выраженное снижение ОХС на 51,9% ($p<0,001$) за счет регресса ХС ЛНП на 65,7% ($p<0,001$), ТГ – на 33,3% ($p<0,001$); **табл. 2**. Показатель ХС неЛВП снизился на 61% ($p<0,001$). В группе НЭТ показатели липидного профиля также снизились, в частности ОХС и ХС ЛНП – на 40% ($p<0,001$) и 52,5% ($p<0,001$) соответственно, ХС неЛВП – на 44,4% ($p<0,001$). Уровень ТГ не изменился за время наблюдения. Сравниваемые группы различались по значениям ОХС, ХС ЛНП и ХС неЛВП через 24 нед.

NT-proBNP на фоне ВЭТ снизился на 59,6% ($p=0,045$), НЭТ – на 52,2% ($p=0,042$). Однако только в группе 1 уменьшилась частота повышенных значений показателя с 59,6 до 36,5% ($p=0,031$), без динамики – в группе 2 (исходно – у 66,1%, повторно – у 53,2%; $p=0,143$).

Динамика структурных, объемных и функциональных показателей ЛЖ

При изучении стандартных параметров ЛЖ по данным ЭхоКГ (**рис. 2**) у больных ВЭТ выявлено уменьшение ИММ ЛЖ на 7,7% ($p=0,045$) при отсутствии изменений ОТС. В группе НЭТ обнаружена противоположная динамика. Значения ИММ ЛЖ и ОТС увеличились к окончанию наблюдения на 2,4% ($p=0,035$) и 14,3% ($p=0,001$) соответственно. Объемные показатели и глобальная систолическая функция ЛЖ не изменились у пациентов обеих групп.

При анализе миокардиальной работы в группе ВЭТ наблюдали благоприятный прирост GWI на 8,2% ($p=0,041$) и GCW на 9,1% ($p=0,036$) по сравнению со значениями в

Таблица 2. **Динамика лабораторных параметров в группах сравнения**
Table 2. **Dynamics of laboratory parameters in comparison groups**

Показатель	Группа ВЭТ (*n*=52)		Группа НЭТ (*n*=62)	
	7–10-е сутки	24 нед	7–10-е сутки	24 нед
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 (4,7; 6,3)	2,6 (2,3; 2,8)*	6,0 (5,2; 6,7)#	3,6 (3,1; 4,1)*#
ХС ЛНП, ммоль/л	3,5 (2,8; 4,2)	1,2 (1,0; 1,3)*	4,0 (3,3; 4,6)#	1,9 (1,6; 2,2)*#
ХС неЛВП, ммоль/л	4,1 (3,5; 4,9)	1,6 (1,4; 1,9)*	4,5 (3,9; 5,1)	2,5 (2,1; 2,8)*#
ТГ, ммоль/л	1,5 (0,9; 2,1)	1,0 (0,8; 1,3)*	1,3 (0,8; 1,7)	1,1 (0,8; 1,3)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,12 (0,96; 1,55)	0,94 (0,77; 1,09)*	1,24 (0,95; 1,58)	1,04 (0,95; 1,27)*#
NT-proBNP, пг/мл	222,8 (32,5; 311,2)	89,9 (32,2; 212,8)*	240,7 (34; 469,1)	114,9 (20,0; 349,4)*

*Достоверные внутригрупповые различия при $p<0,05$; #достоверные межгрупповые различия при $p<0,05$.

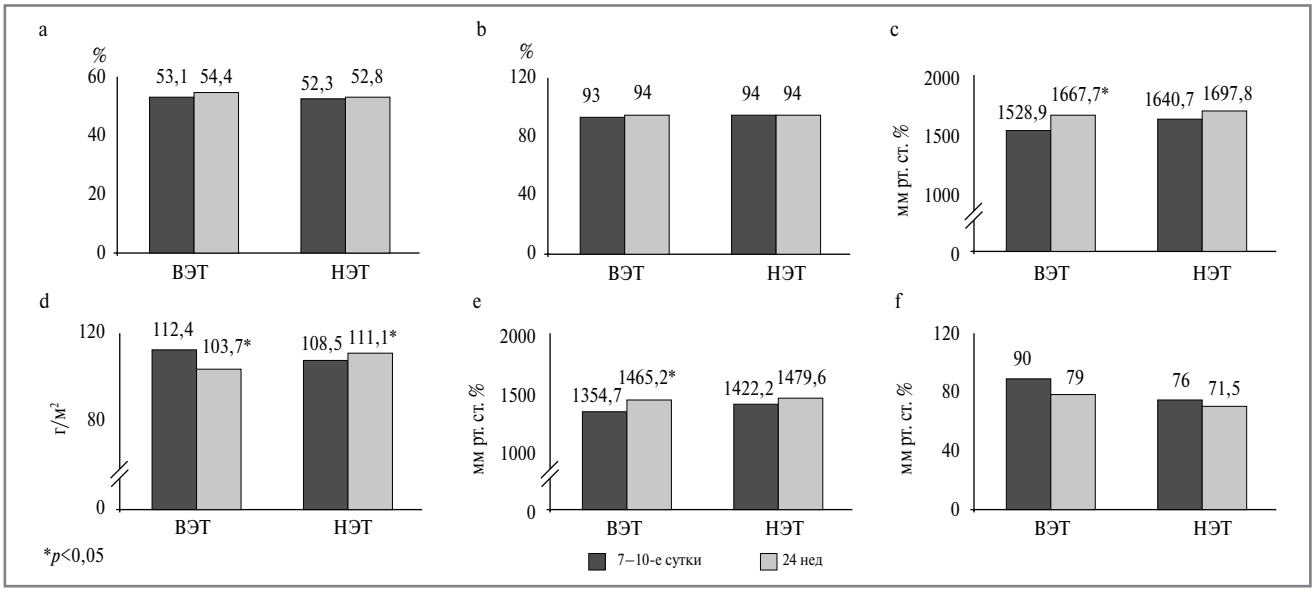


Рис. 2. **Динамика показателей спекл-трекинг ЭхоКГ в группах сравнения:** *a* – фракция выброса ЛЖ; *b* – GWE; *c* – GCW; *d* – ИММ ЛЖ; *e* – GWI; *f* – GWW.
Fig. 2. **Dynamics of speckle tracking echocardiography indicators in comparison groups.**

острую стадию заболевания. В группе сравнения параметры работы ЛЖ не изменились.

Динамика структурно-функциональных показателей артерий различного калибра

Оценка параметров УЗИ ОСА технологией RF продемонстрировала достоверное уменьшение ТКИМ в группе ВЭТ и НЭТ на 9,5 и 6,8% соответственно ($p<0,05$); **рис. 3**. Кроме того, при анализе числа лиц с ТКИМ, превышающей нормальные значения с учетом пола, возраста, этнической принадлежности, только достижение ЦУ ХС ЛНП характеризовалось уменьшением частоты повышенного уровня параметра через 24 нед с 61,5 до 38,5% ($p=0,021$). В то же время в группе сравнения исходно значения ТКИМ превышали пороговые в 66,1% случаев, повторно – в 54,8% ($p=0,201$). Важно отметить, что только в группе ВЭТ выявлена благоприятная динамика параметров жесткости ОСА, в то же время в группе сравнения за 24 нед наблюдения они не изменились.

По данным аппланационной тонометрии (**рис. 4**) в группе ВЭТ СРПВкф и СРПВкр уменьшились к 24-й неделе на 11,1% ($p=0,044$) и 10,6% ($p=0,012$) соответственно. У пациентов НЭТ также выявлен регресс СРПВкф на 11,1% ($p=0,016$), однако в данной группе произошло нарастание СДао ($p=0,029$).

Обсуждение

Ведущую роль в формировании атеросклероза играет повышенный уровень ХС ЛНП, способствующий индукции иммуноопосредованных реакций не только в месте накопления липидов, но и в непораженных участках артериальной стенки. Клеточные и гуморальные механизмы иммунного ответа, активные формы кислорода способствуют прогрессированию заболевания с последующим тромбозом [14]. Несомненно, важным представляется контроль параметров липидного обмена у пациентов, перенесших острое сердечно-сосудистое событие.

В нашем исследовании комбинированная терапия статином и эзетимибом характеризовалась достижением ЦУ ХС ЛНП в 42,1% случаев, а монотерапия статинами – только в 17,5%. Полученные результаты согласуются с другими исследованиями. По данным Российского регистра РЕГИОН-ИМ ХС ЛНП<1,4 ммоль/л на фоне монотерапии статинами зафиксирован у 21% больных, при добавлении эзетимиба – у

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203077

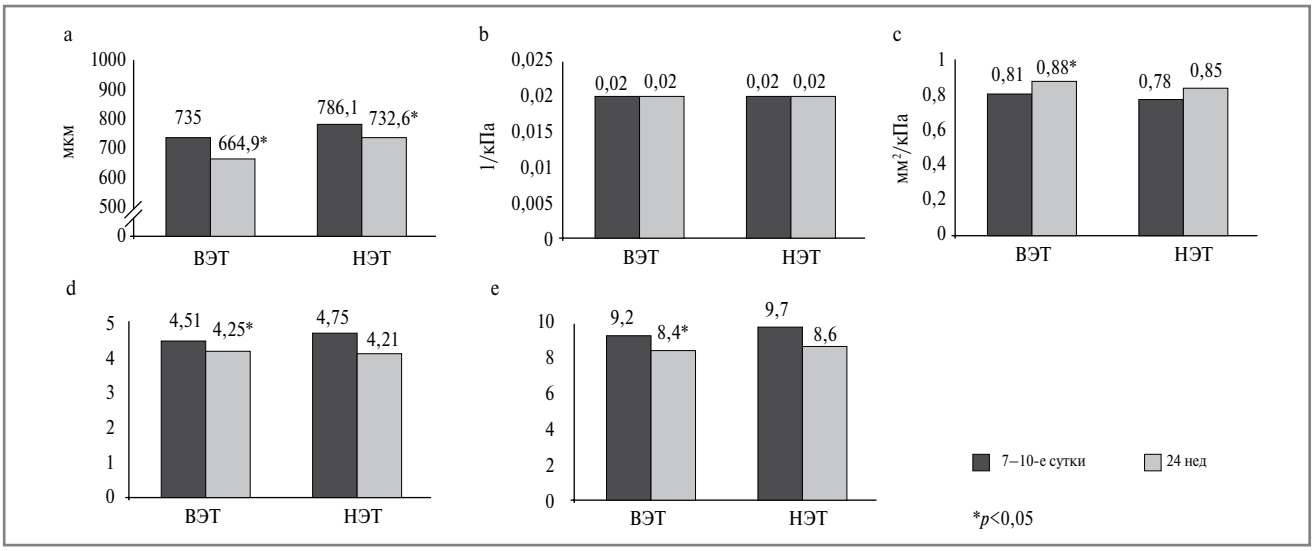


Рис. 3. **Динамика показателей УЗИ технологией RF в группах сравнения:** *a* – ТКИМ; *b* – коэффициент поперечной растяжимости; *c* – коэффициент податливости; *d* – индекс жесткости α; *e* – индекс жесткости β.

Fig. 3. **Dynamics of ultrasound indicators by RF technology in comparison groups.**

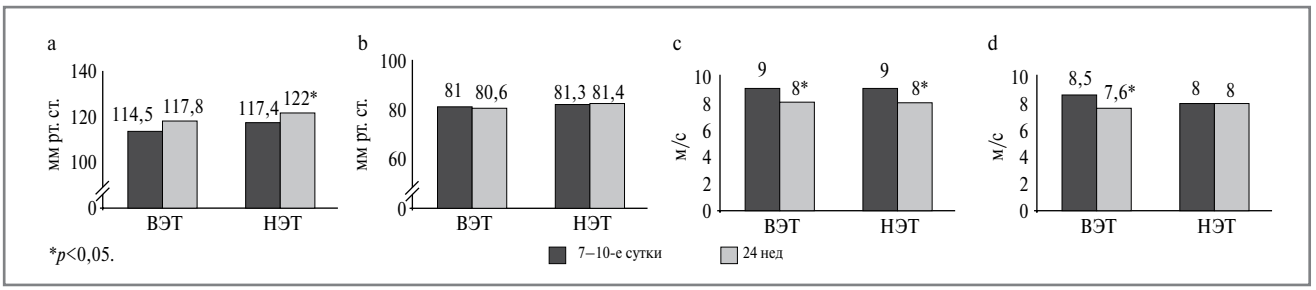


Рис. 4. **Динамика показателей аппланационной тонометрии в группах сравнения:** *a* – СДаО; *b* – ДДао; *c* – СРПВкф; *d* – СРПВкр.

Примечание. ДДао – диастолическое давление в аорте.

Fig. 4. **Dynamics of applanation tonometry indicators in comparison groups.**

44% [15]. В другом исследовании снижение ХС ЛНП ниже пороговых значений при лечении только статинами выявлено у 14–22%, в то время как комбинированная терапия способствовала увеличению данного показателя до 37% [16].

Плейотропные эффекты статинов достаточно хорошо изучены [17, 18]. Дополнительные положительные свойства эзетимиба активно исследуются. Известно, что препарат обладает противовоспалительным, антиоксидантным эффектами, способствует стабилизации атеросклеротической бляшки, восстановлению эндотелиальной функции [19]. Однако предстоит изучить и другие свойства эзетимиба у пациентов, перенесших ИМ. Несомненный интерес представляет анализ позитивного действия достигнутого ЦУ ХС ЛНП на фоне лечения статинами и эзетимибом на выраженность плейотропных эффектов.

Трансторакальная ЭхоКГ позволила нам оценить влияние высокоэффективной терапии на состояние постинфарктного миокарда. Так, достижение ЦУ ХС ЛНП было ассоциировано с уменьшением ИММ ЛЖ через 24 нед после перенесенного ИМ, что, вероятно, связано с опосредованным ингибирующим влиянием препаратов на гипертрофию и фиброз миокарда [20, 21]. Напротив, в группе НЭТ помимо небольшого прироста ИММ ЛЖ увеличилась ОТС, превысив нормативные значения [22]. Антиремоделирующее действие ВЭТ на ЛЖ подтверждается более выраженной благоприятной динамикой NT-proBNP.

Оценка параметров миокардиальной работы продемонстрировала увеличение GWI в группе ВЭТ за счет прироста объема конструктивной работы, что свидетельствует об улучшении контрактильности миокарда. Вероятно, позитивные изменения данных показателей ЛЖ в группе ВЭТ связаны с лучшим восстановлением функции оглушенного миокарда за счет противовоспалительного и антиоксидантного эффектов липидснижающей терапии [19, 23]. Улучшение систолической функции ЛЖ по данным спекл-трекинг ЭхоКГ у пациентов с СН при применении аторвастатина описано в исследовании Ю.А. Васюка и соавт. (2023 г.) [13].

Нами представлены данные о взаимосвязи между достижением ЦУ ХС ЛНП на фоне комбинированной гиполипидемической терапии и улучшением структурно-функциональных характеристик артерий. По данным УЗИ ОСА в группе ВЭТ увеличились показатели эластичности и снизилась артериальная жесткость без их динамики в группе НЭТ. Достижение ЦУ ХС ЛНП сопровождалось не только более выраженным регрессом ТКИМ, но и уменьшением числа лиц с повышенным уровнем показателя.

Неинвазивное исследование аортального давления и СРПВ на участке от сонной к бедренной артерии с помощью аппланационной тонометрии получило широкое распространение, став доступным и надежным методом, являющимся «золотым стандартом» оценки артериальной жесткости в практике врача [24]. Соответственно, заслу-

живает внимания выявленное сопоставимое снижение СРПВкф в 2 группах с дополнительным более значительным регрессом СРПВкр на фоне ВЭТ. Однако недостижение ЦУ ХС ЛНП характеризовалось повышением СДао при стабильных значениях показателя в группе сравнения.

Более выраженный вазопротективный эффект липидснижающей терапии при достигнутых целевых значениях ХС ЛНП можно отчасти объяснить восстановлением эндотелиальной функции при применении как статинов, так и эзетимиба [18, 25]. Кроме того, ингибитор всасывания холестерина в кишечнике препятствует агрегации тромбоцитов, способствует уменьшению размеров адипоцитов и экспрессии фактора некроза опухоли α, снижает концентрацию провоспалительных цитокинов, свободных жирных кислот, интерлейкинов, липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 [26, 27].

Заключение

Добавление эзетимиба к статинам более чем в 2 раза повышает частоту достижения ЦУ ХС ЛНП. Наиболее выраженный вазо- и кардиопротективный эффекты гиполипидемической терапии диагностированы при снижении атерогенной фракции липидов ниже пороговых значений. Соответственно, у больных очень высокого и высокого риска важно проводить регулярный мониторинг липидного спектра в целях своевременной коррекции терапии.

Раскрытие интересов. Исследование не спонсировалось. Публикация подготовлена при поддержке АО «АКРИХИН». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Disclosure of interest. The study was not sponsored. The publication was prepared with the support of AKRIKHIN JSC. The authors maintained their independence of opinion when preparing the manuscript.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда (проект №23-75-01078).

Funding source. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project №23-75-01078).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГУ («Оценка влияния длительной эффективной гиполипидемической терапии на показатели электрической гетерогенности миокарда, деформационные характеристики сердца, артериальную ригидность и качество жизни у больных первичным инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента *ST*», протокол №2 от 27.09.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of Penza State University ("Assessment of long-term effective lipid-lowering therapy effect on myocardial electrical heterogeneity, cardiac deformational characteristics, arterial rigidity and quality of life in patients with primary myocardial infarction with and without *ST* segment elevation", protocol №2 dated 27.09.2019). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ВЭТ – высокоэффективная терапия
ИМ – инфаркт миокарда
ИММ – индекс массы миокарда
ЛВП – липопротеиды высокой плотности
ЛЖ – левый желудочек
ЛНП – липопротеиды низкой плотности
НЭТ – недостаточно эффективная терапия
ОСА – общие сонные артерии
ОТС – относительная толщина стенок
ОХС – общий холестерин
СДао – систолическое давление в аорте
СН – сердечная недостаточность
СРПВкр – каротидно-радиальная скорость распространения пульсовой волны
СРПВкф – каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны
ТГ – триглицериды
ТКИМ – толщина комплекса интима–медиа
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХС – холестерин
ХС неЛВП – липопротеиды невысокой плотности
ЦУ – целевой уровень
ЭхоКГ – эхокардиография
GCW (Global Constructive Work) – глобальная конструктивная работа
GWI (Global Work Index) – индекс глобальной работы
GWE (Global Work Efficiency) – эффективность глобальной работы
GWW – потерянная работа
NT-proBNP – N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Барбараш О.Л., Печерина Т.Б. Современные пути снижения летальности при инфаркте миокарда. Что необходимо предпринять? *Сибирский научный медицинский журнал.* 2023;43(5):6-13 [Barbarash OL, Pecherina TB. Modern ways to reduced mortality of myocardial infarction. What should be done? *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):6-13 (in Russian)]. DOI:10.18699/SSMJ20230501
2. Bishu KG, Lekoubou A, Kirkland E, et al. Estimating the Economic Burden of Acute Myocardial Infarction in the US: 12 Year National Data. *Am J Med Sci.* 2020;359(5):257-65. DOI:10.1016/j.amjms.2020.02.004
3. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Игнатьева В.И., и др. Экономика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(9):5521 [Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, Ignatieva VI, et al.

Economics of cardiovascular prevention in the Russian Federation. R*ussian Journal of Cardiology.* 2023;28(9):5521 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5521

4. Саютина Е.В., Осадчук М.А., Романов Б.К., и др. Кардиореабилитация и вторичная профилактика после перенесенного острого инфаркта миокарда: современный взгляд на проблему. *Российский медицинский журнал.* 2021;27(6):571-87 [Sayutina EV, Osadchuk MA, Romanov BK, et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention after acute myocardial infarction: a modern view on the problem. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal).* 2021;27(6):571-87 (in Russian)]. DOI:10.17816/0869-2106-2021-27-6-571-587
5. Baba M, Maris M, Jianu D, et al. The Impact of the Blood Lipids Levels on Arterial Stiffness. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;10(3):127. DOI:10.3390/jcdd10030127
6. Li Y, Li G, Laukkanen JA, et al. Higher LDL-C/HDL-C Ratio Is Associated with Elevated HbA1c and Decreased eGFR Levels and Cardiac Remodeling in Elderly with Hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2024;11(5):140. DOI:10.3390/jcdd11050140
7. Cannon CP. Low-Density Lipoprotein Cholesterol: Lower Is Totally Better. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(17):2119-11. DOI:10.1016/j.jacc.2020.03.033
8. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387-97. DOI:10.1056/NEJMoa1410489
9. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4103 [Russian Society of Cardiology. Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4103 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4103
10. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затейщиков Д.А., и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):149-202 [Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateischikov DA, et al. Clinical practice guidelines for acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):149-202 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4449
11. Салямова Л.И., Хромова А.А., Квасова О.Г., и др. Вазопротективное действие эффективной липиднижающей терапии у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. *Терапевтический архив.* 2022;94(12):1355-60 [Salyamova LI, Khromova AA, Kvasova OG, et al. Vasoprotective effect of effective lipid-lowering therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(12):1355-60 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.12.202007
12. Олейников В.Э., Голубева А.В., Барменкова Ю.А., и др. Деформационные характеристики миокарда и вагосимпатический баланс при различных вариантах течения постинфарктного периода на фоне высокодозовой терапии аторвастатином. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(12):5078 [Oleinikov VE, Golubeva AV, Barmenkova YuA, et al. Myocardial strain parameters and autonomic balance in various variants of the postinfarction course in patients receiving high-dose atorvastatin therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(12):5078 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5078
13. Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Намазова Г.А., Завьялова А.И. Может ли липофильный статин повысить эффективность лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением? *Кардиология.* 2023;63(10):47-54 [Vasyuk YuA, Shupenina EYu, Namazova GA, Zavialova AI. Can a lipophilic statin improve the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension and obesity? *Kardiologiia.* 2023;63(10):47-54 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2023.10.n2488
14. Prasad K, Mishra M. Mechanism of Hypercholesterolemia-Induced Atherosclerosis. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(6):212. DOI:10.31083/j.rcm2306212
15. Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., и др. Распространенность гиперлипидемии и особенности липидснижающей терапии у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН–ИМ. *Кардиология.* 2022;62(7):12-22 [Boytsov SA, Shakhnovich RM, Tereschenko SN, et al. The prevalence of hyperlipidemia and features of lipid-lowering therapy in patients with myocardial infarction according to the Russian register of acute myocardial infarction REGION-MI. *Kardiologiia.* 2022;62(7):12-22 (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2022.7.n2051
16. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(11):1279-29. DOI:10.1093/eurjpc/zwaa047
17. Carvalho KFDS, Ferreira AAM, Barbosa NC, et al. Atorvastatin Attenuates Vascular Remodeling in Mice with Metabolic Syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(4):737-47. DOI:10.36660/abc.20200322
18. Song XM, Zhao MN, Li GZ, et al. Atorvastatin ameliorated myocardial fibrosis in db/db mice by inhibiting oxidative stress and modulating macrophage polarization. *World J Diabetes.* 2023;14(12):1849-81. DOI:10.4239/wjd.v14.i12.1849
19. Шапошник И.И., Генкель В.В. Плейотропные эффекты эзетимиба. *Кардиология.* 2019;59(12S):12-7 [Shaposhnik II, Genkel VV. Pleiotropic effects of ezetimibe. *Kardiologiia.* 2019;59(12S):12-7 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.n875
20. Kudo S, Satoh K, Nogi M, et al. SmgGDS as a Crucial Mediator of the Inhibitory Effects of Statins on Cardiac Hypertrophy and Fibrosis: Novel Mechanism of the Pleiotropic Effects of Statins. *Hypertension.* 2016;67(5):878-9. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07089
21. Kato R, Nishioka S, Nomura A, et al. Cardiovascular protection by ezetimibe and influence on oxidative stress in mice exposed to intermittent hypoxia. *Eur J Pharmacol.* 2015;765:7-14. DOI:10.1016/j.ejphar.2015.08.013
22. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(6):577-605. DOI:10.1093/ehjci/jev076
23. Щинова А.М., Шлевкова Г.В., Филатова А.Ю., и др. Снижение концентрации С-реактивного белка, измеренного высокочувствительным методом, на фоне высокоинтенсивной терапии статинами перед коронарным стентированием: возможная связь с последующим прогрессированием атеросклероза. *Терапевтический архив.* 2019;91(9):10-5 [Shchinova AM, Shlevkova GV, Filatova AYu, et al. Preprocedural high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) decrease during intensive atorvastatin therapy: the presumable impact on atherosclerosis progression after coronary stenting. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(9):10-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.09.000144
24. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(2):4-19 [Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(2):4-19 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
25. Сумароков А.Б., Кухарчук В.В. Гиполипидемические и плейотропные эффекты комбинации симвастатина и эзетимиба у больных с различными видами гиперлипидемий. *Терапевтический архив.* 2014;86(12):107-15 [Sumarokov AB, Kukharchuk VV. Hypolipidemic and pleiotropic effects of a combination of simvastatin and ezetimibe in patients with different types of hyperlipidemia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2014;86(12):107-15 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20148612107-115
26. Ren Y, Zhu H, Fan Z, et al. Comparison of the effect of rosuvastatin versus rosuvastatin/ezetimibe on markers of inflammation in patients with acute myocardial infarction. *Exp Ther Med.* 2017;14(5):4942-90. DOI:10.3892/etm.2017.5175
27. Zivkovic S, Maric G, Cvetinovic N, et al. Anti-Inflammatory Effects of Lipid-Lowering Drugs and Supplements – A Narrative Review. *Nutrients.* 2023;15(6). DOI:10.3390/nu15061517

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.08.2024

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.202988

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Оценка эффективности реваскуляризации при ишемической болезни сердца по данным динамической ПЭТ/КТ миокарда с 13N-аммонием

Е.З. Голухова, И.П. Асланиди, И.В. Шурупова✉, А.А. Шахова, М.Г. Румянцева, И.В. Екаева, Т.А. Трифонова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить изменения количественных параметров кровотока миокарда на глобальном и регионарном уровнях по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у больных с ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию методом чрескожного вмешательства (ЧКВ) на коронарных артериях (КА).

Материалы и методы. Обследовали 57 пациентов с ишемической болезнью сердца, 32 из которых с наличием ≥1 КА со стенозом >70% вошли в группу ЧКВ, 25 составили группу медикаментозной терапии. Всем выполнена стресс-ПЭТ миокарда с 13N-аммонием исходно и повторно после реваскуляризации или в процессе консервативной терапии. Проведены полуколичественный анализ перфузии на наличие ишемии (суммарный балл нагрузки, суммарная разница баллов нагрузки и покоя) и количественный анализ для оценки регионарного (по коронарным бассейнам) и глобального миокардиального кровотока (МК), коронарного резерва (КР).

Результаты. После ЧКВ наблюдалось улучшение глобальных ПЭТ-показателей: снижение суммарного балла нагрузки с 15,0 (8,8; 20,3) до 7,0 (3,8; 12,3) балла и суммарной разницы счета с 10,0 (7,8; 15,0) до 4,5 (1,8; 7,0); p<0,001, рост МК на нагрузке – $МК_{нагр}$ (p<0,001) и КР (p=0,002). В группе без реваскуляризации динамики глобальных показателей не обнаружено (p>0,05). Оценка регионарных показателей выявила улучшение в виде роста $МК_{нагр}$ (p<0,001) и абсолютного КР (p=0,004) в группе стентированных КА (n=38). В смежных со стентированными регионами (n=58) наблюдался значимый прирост значений $МК_{нагр}$ (p=0,004) без достоверного прироста КР (p=0,063).

Заключение. В отношении глобальных показателей перфузии и кровотока отмечалась достоверная положительная динамика в группе ЧКВ, без существенной динамики в группе без реваскуляризации. Положительная динамика $МК_{нагр}$ отмечалась как в реваскуляризированных, так и в смежных коронарных бассейнах. Прирост КР отмечен только для ЧКВ-регионов. Дельта прироста $МК_{нагр}$ более существенна для ЧКВ-регионов – 0,37 (0,05; 0,67) мл/г/мин против 0,15 (-0,14; 0,52) мл/г/мин; p=0,019.

Ключевые слова: количественная оценка кровотока, коронарный резерв, ПЭТ с 13N-аммонием, перфузия миокарда

Для цитирования: Голухова Е.З., Асланиди И.П., Шурупова И.В., Шахова А.А., Румянцева М.Г., Екаева И.В., Трифонова Т.А. Оценка эффективности реваскуляризации при ишемической болезни сердца по данным динамической ПЭТ/КТ миокарда с 13N-аммонием. Терапевтический архив. 2024;96(12):1175–1181. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.202988

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смертности в экономически развитых странах. В настоящее время для принятия клинических решений по поводу оптимального алгоритма ведения пациентов с ИБС недостаточно информации только о степени стенозирующего поражения коронарных артерий. В большинстве случаев требуется дополнительная функциональная оценка выявленных структурных изменений коронарного русла [1, 2]. Перфузионная позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) миокарда зарекомендовала себя как надежный способ выявления и оценки тяжести ишемии при ИБС. Учитывая, что полуколичественная оценка перфузионных изображений обладает недостаточной точностью в верификации тяжелых форм коронарного атеросклероза, в том числе многососудистого поражения, включение в анализ дополнительных количественных показателей кровотока по данным ПЭТ представляется весьма перспективным способом преодоления данных ограничений. В отечественной литературе крайне ограничено число исследований, посвященных изучению количественных параметров кровотока [3, 4]. В связи с этим возможность их использования при динамическом контроле за пациентами представляет чрезвычайный клинический интерес [5, 6].

Цель исследования – изучение динамики количественных параметров кровотока миокарда на глобальном и регионарном уровнях по данным ПЭТ у больных с ИБС, перенесших реваскуляризацию методом чрескожного вмешательства (ЧКВ) на коронарных артериях (КА).

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Шурупова Ирина Владимировна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., врач-радиолог. E-mail: iffdoc@mail.ru

✉**Irina V. Shurupova.** E-mail: iffdoc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2154-474X

Голухова Елена Зеликовна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир.

Elena Z. Golukhova. ORCID: 0000-0002-6252-0322

Асланиди Ираклий Павлович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ядерной диагностики

Irakliy P. Aslanidis. ORCID: 0000-0001-6386-2378

Шахова Анжелика Андреевна – аспирант каф. лучевой диагностики Института подготовки кадров высшей квалификации и профессионального образования

Anzhelika A. Shakhova. ORCID: 0000-0002-3238-688X

Румянцева Маргарита Геннадьевна – ст. науч. сотр., врач-рентгенолог

Margarita G. Rumyantseva. ORCID: 0000-0002-3863-0927

Екаева Ирина Викторовна – канд. хим. наук, вед. науч. сотр.

Irina V. Ekaeva. ORCID: 0000-0002-5396-604X

Трифонова Татьяна Аркадьевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием радионуклидной диагностики

Tatiana A. Trifonova. ORCID: 0000-0002-9727-4213

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of the effectiveness of revascularization in coronary artery disease according to dynamic PET/CT of the myocardium with 13N-ammonium

Elena Z. Golukhova, Irakliy P. Aslanidis, Irina V. Shurupova✉, Anzhelika A. Shakhova, Margarita G. Rumyantseva, Irina V. Ekaeva, Tatiana A. Trifonova

Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the impact of percutaneous coronary intervention (PCI) on global and regional myocardial blood flow (MBF) parameters obtained by positron emission tomography (PET) in patients with stable coronary artery disease (CAD).

Materials and methods. Fifty-seven patients with stable form of CAD were enrolled in this study: among them 32 had obstructive CAD (>70% stenotic lesion in one or more coronary artery) and were underwent PCI; 25 patients were treated conservatively. All patients underwent serial dynamic PET scan: before and after PCI as well as in follow up after medical treatment only. Rest and stress emission data were obtained; semiquantitative analysis (SSS, SDS) was performed as well as absolute MBF assessment per patient and per vessel basis and included MBF at rest and stress and myocardial flow reserve (MFR).

Results. There was an overall significant reduction in ischemia after PCI: SSS 15.0 (8.8; 20.3) before and 7.0 (3.8; 12.3) after the procedure, SDS 10.0 (7.8; 15.0) before and 4.5 (1.8; 7.0) in follow up (p<0.001) and significant improvement in global stress MBF (p<0.001) and MFR (p=0.002) values. In vascular territories after PCI regional values of stress MBF and MFR significantly increased (p<0.001 and p=0.002 respectively), while in remote areas significant increase observed only for stress MBF (p=0.004) without change for MFR (p=0.063). Change in absolute terms for stress MBF was more apparent in PCI-regional than in remote areas – 0.37 (0.05; 0.67) ml/g/min vs 0.15 (-0.14; 0.52) ml/g/min; p=0.019.

Conclusion. After PCI apparent improvement of global perfusion in terms of semiquantitative and quantitative metrics was obtained, while no significant changes were observed in the medical treatment group. Positive changes of stress MBF values were in coronary PCI-territories as well as in remote areas. Increase of MFR observed in coronary PCI-territories only.

Keywords: quantitative MBF assessment, coronary flow reserve, 13N-ammonia PET, myocardial perfusion

For citation: Golukhova EZ, Aslanidis IP, Shurupova IV, Shakhova AA, Rumyantseva MG, Ekaeva IV, Trifonova TA. Evaluation of the effectiveness of revascularization in coronary artery disease according to dynamic PET/CT of the myocardium with 13N-ammonium. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1175–1181. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.202988

Материалы и методы

В исследование были включены 57 пациентов со стабильным течением ИБС. Всем первично выполнена стресс-ПЭТ с 13N-аммонием, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), и инвазивная коронарография (интервал между исследованиями не более 6 мес). Основную группу составили 32 пациента с наличием поражения КА и величиной стеноза >70% в качестве исходного ангиографического критерия отбора. В дальнейшем всем пациентам этой группы выполнили реваскуляризацию миокарда методом ЧКВ на одной или более артериях (группа ЧКВ) и повторную ПЭТ миокарда с целью оценки эффективности лечения в период 4,5 (0,5; 11,0) мес после реваскуляризации.

Для сравнения сформировали контрольную группу пациентов с ИБС без реваскуляризации (n=25), которым также выполнили исходную и повторную ПЭТ миокарда, интервал между которыми составил 15 (12,0; 28,5) мес. Ангиографические критерии для включения пациентов в данную группу расширили, предполагали наличие исходного стеноза КА 30% и более. Между повторными ПЭТ-исследованиями пациенты получали медикаментозную терапию (МТ) в соответствии с диагнозом, без принципиального изменения тактики. Основанием для проведения повторного ПЭТ послужило нарастание клиники стенокардии, сердечной недостаточности, в ряде случаев обследование перед операциями, не связанными с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Критерии исключения: наличие в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом *ST*, аортокоронарное шунтирование (АКШ), тяжелая клапанная патология, выраженная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), поражение ствола левой КА >70%, АВ-блокада II степени.

Сформированные группы были сопоставимы по возрасту, полу и индексу массы тела, частоте перенесенного ИМ без подъема *ST* (p=0,920), предшествующей реваскуляризации и распространенности коморбидной патологии (**табл. 1**). В группе ЧКВ значимо чаще отмечена стенокардия II–III функционального класса – ФК (88% против 52%; p<0,001). Распространенность тяжелого атеросклеротического поражения коронарного русла (двух и трех КА) закономерно выше среди пациентов, лечение которых включало реваскуляризацию. Одно-сосудистое поражение встречалось одинаково часто – 56% в группе ЧКВ и 52% в группе МТ.

Перфузионную ПЭТ миокарда проводили по однодневному протоколу нагрузка-покой на гибридной системе ПЭТ/КТ Biograph–64 TruePoint (Siemens). Подготовка пациентов стандартно включала отмену за 24 ч β-блокаторов, нитратов и кофеинсодержащих продуктов. Фармакологическая нагрузка: раствор натрия аденозинтрифосфата (ООО «ВИАЛ», Китай) со скоростью 140 мкг/кг/мин вводили внутривенно 6 мин, на 4-й минуте вводили ^{13}N-аммоний (700 МБк) внутривенно болюсно. Сканирование в покое проводили через временной промежуток, составляющий 10 периодов полураспада ^{13}N-аммония (700 МБк).

Для сканирования в динамическом режиме использовали программу List Mode с последующим расчетом величины миокардиального кровотока (МК) на нагрузке ($МК_{нагр}$) и в покое ($МК_{покоя}$) в каждом из трех коронарных бассейнов – КБ (программное обеспечение Syngo MBF). Затем рассчитывали КР (безразмерная величина, является отношением $МК_{нагр}/МК_{покоя}$) [7]. Рассчитывали сумму баллов нагрузки (Summed Stress Score – SSS), сумму баллов покоя (SRS), их разницу (SDS), отражающую обратимость нарушений перфузии.

Статистический анализ результатов осуществлен при помощи программ Jamovi 1.6.15.0 и JASP 0.16.4. Количественные данные представлены в виде медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (*Q*1; *Q*3). При сравнении количественных данных применялся критерий Манна–Уитни, при сравнении категориальных переменных – χ^2 Пирсона. Порог статистической значимости составил p<0,05.

Таблица 1. **Сравнительная характеристика групп пациентов**
Table 1. **Comparative characteristics of patient groups**

Параметр	Группа ЧКВ (*n*=32)	Группа МТ (*n*=25)	*p*
Возраст, лет	65,0 (59,5; 69,0)	66,0 (61,5; 74,0)	0,314
Мужчины/женщины, абс. (%)	23 (66,7)/9 (33,3)	15 (79,3)/10 (20,7)	0,176
Индекс массы тела, кг/м^2	28,1 (26,3; 31,5)	28,6 (26,5; 31,9)	0,354
Артериальная гипертензия, абс. (%)	24 (75)	19 (76)	0,564
Стенокардия II–III ФК, абс. (%)	28 (88)	13 (52)	<0,001
Курение, абс. (%)	6 (19)	5 (20)	0,830
Сахарный диабет, абс. (%)	9 (28)	7 (28)	0,999
Дислипидемия, абс. (%)	28 (88)	19 (76)	0,345
ИМ в анамнезе, абс. (%)	11 (34)	8 (32)	0,920
Хроническая сердечная недостаточность I–III ФК, абс. (%)	30 (94)	22 (88)	0,446
Стентирование КА в анамнезе, абс. (%)	14 (44)	11 (44)	0,985
Данные эхокардиографии			
Фракция выброса ЛЖ, %	57 (51; 69)	64 (55; 68)	0,142
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	109 (102; 139)	101 (93; 121)	0,201
Гипертрофия ЛЖ, абс. (%)	9 (28)	5 (20)	0,479
Данные инвазивной коронарографии			
Отсутствуют стенозы (>70%) КА, абс. (%)	–	12	<0,001
>70% стенозы одной КА, абс. (%)	18 (56)	13 (52)	0,793
>70% стенозы двух КА, абс. (%)	11 (34,5)	–	<0,001
>70% стенозы трех КА, абс. (%)	3 (9,5)	–	<0,001
Стеноз ствола левой КА >50%, абс. (%)	2 (6)	1 (4)	0,906
Наличие окклюзии КА, абс. (%)	14 (44)	2 (8)	<0,001

Примечание. Здесь и далее в табл. 2 и 3: данные представлены в виде медианы и квартилей – *Me* (*Q*1; *Q*3).

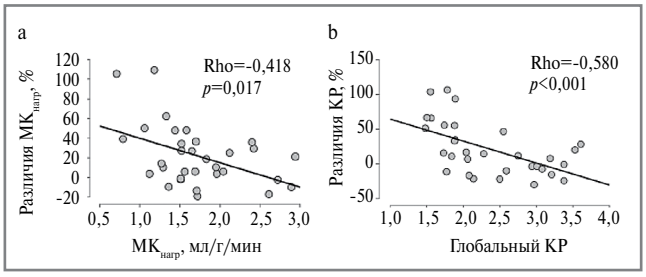


Рис. 1. **Зависимость прироста глобальных величин МК$_{нагр}$ и КР миокарда, выраженная в процентах, от их величины до реваскуляризации:** *a* – для МК$_{нагр}$; *b* – для глобального КР.

Fig. 1. **Dependence of the increase in global values of myocardial blood flow load and myocardial coronary reserve, expressed as a percentage, on their value before revascularization:** *a* – for myocardial blood flow load; *b* – for global coronary reserve.

Результаты

Динамика глобальных показателей перфузии и кровотока после ЧКВ

Пациентам группы ЧКВ провели плановую чрескожную процедуру реваскуляризации с установкой стента. Стентировали 38 КА, из них в 26 случаях вмешательство проведено на одной КА, в шести – на двух КА. Медиана времени между первым ПЭТ и ЧКВ составила 25 (10; 35) дней. Цель повторного исследования состояла в том, чтобы подтвердить успешность реваскуляризации объективным снижением показателя ишемии.

Отмечено улучшение перфузии миокарда в виде достоверного снижения (p<0,001) SSS с 15,0 (8,8; 20,3) до 7,0 (3,8; 12,3) балла и SDS с 10,0 (7,8; 15,0) до 4,5 (1,8; 7,0). Суммарный балл SRS после ЧКВ не изменился (p=0,646); **табл. 2**.

Наблюдался значимый прирост МК$_{нагр}$ с 1,62 (1,35; 1,98) до 2,07 (1,48;2,33) мг/л/мин (p<0,001), а также глобального КР с 2,1 (1,8; 3,0) до 2,6 (2,2; 3,1); p=0,002. Величина МК$_{покоя}$ после реваскуляризации не менялась (p=0,553).

Далее мы проверили, имелась ли связь между улучшением глобальных количественных показателей кровотока со степенью его исходного снижения. С этой целью провели корреляционный анализ между исходными показателями глобальных величин МК$_{нагр}$ и КР и степенью их прироста, выраженной в процентах, от исходной величины. Установлена достоверная обратная корреляция, умеренная по шкале Чеддока для глобального МК$_{нагр}$ (*Rho*=-0,418; p=0,017), а для показателя глобального КР – заметная связь (*Rho*=-0,580; p<0,001).

Таким образом, более низкие исходные значения глобальных показателей кровотока и резерва позволяют ожидать большую величину их прироста после восстановления проходимости артерии (**рис. 1**).

Динамика перфузии и кровотока миокарда в группе пациентов без реваскуляризации

Между результатами исходного и повторного исследований не выявлено достоверных изменений для показателей перфузии SSS (p=0,861), SDS (p=0,604) и SRS (p=0,794);

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.202988

Таблица 2. **Динамика глобальных показателей перфузии и кровотока при повторном ПЭТ**

Table 2. **Dynamics of global perfusion and blood flow parameters during repeat PET**

Параметр	Группа ЧКВ (*n*=32)	Группа МТ (*n*=25)	*p* между группами
	SRS, баллы		
Исходно	3,0 (0,8; 6,3)	2,0 (1,0; 4,0)	0,405
Повторно	2,0 (0,8; 5,3)	2,0 (1,0; 5,0)	0,628
p	0,646*	0,794*	
	SSS, баллы		
Исходно	15,0 (8,8; 20,3)	7,0 (4,0; 13,0)	<0,001*
Повторно	7,0 (3,8; 12,3)	6,0 (3,0; 11,0)	0,845
p	<0,001*	0,861*	
	SDS, баллы		
Исходно	10,0 (7,8; 15,0)	5,0 (0,0; 8,0)	<0,001*
Повторно	4,5 (1,8; 7,0)	4,0 (3,0; 8,0)	0,925
p	<0,001*	0,604*	–
	$МК_{покоя}$, мл/г/мин		
Исходно	0,80 (0,63; 0,85)	0,77 (0,63; 1,03)	0,336
Повторно	0,75 (0,68; 0,85)	0,83 (0,67; 0,95)	0,625
p	0,961	0,635*	–
	$МК_{нагр}$, мл/г/мин		
Исходно	1,62 (1,35; 1,98)	2,06 (1,80; 2,42)	0,022*
Повторно	2,07 (1,48;2,37)	2,12 (1,71; 2,32)	0,309
p	**<0,001***	0,966*	–
	КР (безразмерный)		
Исходно	2,1 (1,8; 3,0)	2,5 (2,2; 3,0)	0,361
Повторно	2,6 (2,3; 3,4)	2,5 (2,1; 3,2)	0,365
p	**0,002***	0,412*	–
	Относительная разница в значениях		
$МК_{нагр}$, %	16,4 (2,4; 36,0)	–	–
КР, %	13,1 (-8,1; 47,9)	–	–
	Частота стенокардии II–III ФК, абс. (%)		
Исходно	28 (88)	13 (52)	<0,001*
Повторно	3 (9)	14 (56)	<0,001*
p	<0,001*	0,317*	

*p для парного теста.

Таблица 3. **Динамика абсолютных регионарных показателей МК в группе с ЧКВ**

Table 3. **Dynamics of absolute regional parameters of myocardial blood flow in the group with PCI**

Параметр	Коронарные регионы с ЧКВ (*n*=38)	Смежные коронарные регионы (*n*=58)	*p* между группами
	$МК_{покоя}$, мл/г/мин		
Исходно	0,75 (0,62; 0,84)	0,75 (0,63; 0,88)	0,589
Повторно	0,75 (0,67; 0,90)	0,76 (0,66; 0,85)	0,848
p	0,373*	0,406*	–
	$МК_{нагр}$, мл/г/мин		
Исходно	1,58 (1,20; 2,00)	1,83 (1,35; 2,13)	0,112
Повторно	1,86 (1,47; 2,46)	1,99 (1,55; 2,46)	0,832
p	**<0,001***	**0,004***	–
	КР		
Исходно	2,2 (1,7; 2,5)	2,4 (2,0; 3,1)	0,244
Повторно	2,5 (2,1; 3,0)	2,7 (2,0; 3,2)	0,559
p	**<0,001***	0,063*	–
	Относительная разница в значениях, %		
$МК_{нагр}$	22,3 (4,4; 44,5)	10,2 (-7,4; 32,7)	**0,028**
КР	25,3 (-6,5; 51,2)	7,7 (-18,5; 38,9)	0,118

*p для парного теста.

см. табл. 2. В группе пациентов с МТ глобальные величины $МК_{покоя}$ и $МК_{нагр}$ также значимо не изменились. При первичном и последующем исследованиях они составили для $МК_{нагр}$ 2,06 (1,80; 2,42) и 2,12 (1,71; 2,32) мг/мл/мин соответственно (*p*=0,966); для глобального КР – 2,5 (2,2; 3,0) и 2,5 (2,1; 3,2); *p*=0,412.

Таким образом, мы наблюдали ожидаемое улучшение перфузии и кровотока миокарда по всем изученным параметрам в группе после ЧКВ и не отметили значимой динамики при повторном исследовании по тем же параметрам в группе без реваскуляризации.

Обращает на себя внимание присутствие различий исходных показателей по группам. Так, более выраженные изменения перфузии отмечались у пациентов перед реваскуляризацией: в 2 раза более высокие SSS [15,0 (8,8; 20,3) балла против 7,0 (4,0; 13,0) балла; *p*<0,001] и SDS [10,0 (7,8; 15,0) балла против 5,0 (0,0; 8,0) балла; *p*<0,001].

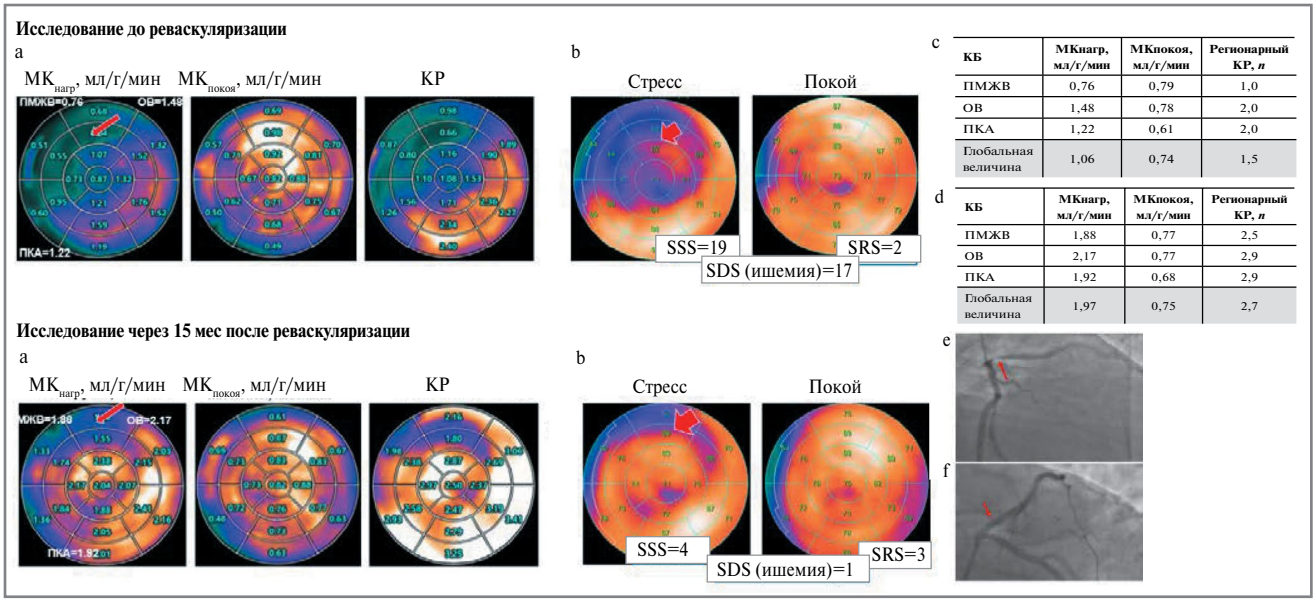
Среди количественных показателей кровотока исходно значимые, но менее выраженные различия отмечены для показателя глобального $МК_{нагр}$ – 1,62 (1,35; 1,98) мл/г/мин против 2,06 (1,80; 2,42) мл/г/мин; *p*=0,022. По величине исходного глобального КР группы различались, но недостоверно (*p*=0,361), при этом глобальный КР в группе МТ достаточно высок и приближался к нормальным величинам – 2,5 (2,2; 3,0).

Стоит отметить, что по всем показателям (SSS, SDS, глобальные величины $МК_{нагр}$ и КР; **см. табл. 2**) отмечалась общая тенденция: исходно в среднем патологические показатели в группе ЧКВ после реваскуляризации улучшались и приближались к исходно более близким к норме показателям группы без реваскуляризации. Так, например, $МК_{нагр}$ в группе ЧКВ исходно составлял 1,62 (1,35; 1,98) мл/г/мин, после реваскуляризации увеличился до 2,07 (1,48; 2,37) мл/г/мин (*p*<0,001). При этом стал сопоставим с аналогичным повторным результатом группы МТ – 2,12 (1,71; 2,32) мл/г/мин; *p*=0,309. Таким образом, различия между группами, исходно значимые, при повторном исследовании нивелировались и становились сопоставимыми, близкими к нормальным.

Изменение количественных показателей кровотока на регионарном уровне в группе ЧКВ (*n*=32)

В группе ЧКВ проанализировали 96 КБ: 38 кровоснабжаемых стентированными КА, 58 смежных территорий без реваскуляризации (**табл. 3**).

В результате ЧКВ отмечалась положительная динамика кровотока в КБ стентированных артерий (*n*=38) в виде увеличения $МК_{нагр}$ в среднем по группе с 1,58 (1,20; 2,00) до 1,86 (1,47; 2,46) мл/г/мин (*p*<0,001), а также КР (*p*=0,004).



c

КБ	МКнагр, мл/г/мин	МКпокоя, мл/г/мин	Регионарный КР, *n*
ПМЖВ	0,76	0,79	1,0
ОВ	1,48	0,78	2,0
ПКА	1,22	0,61	2,0
Глобальная величина	1,06	0,74	1,5

d

КБ	МКнагр, мл/г/мин	МКпокоя, мл/г/мин	Регионарный КР, *n*
ПМЖВ	1,88	0,77	2,5
ОВ	2,17	0,77	2,9
ПКА	1,92	0,68	2,9
Глобальная величина	1,97	0,75	2,7

***Рис. 2.* Результаты стресс-ПЭТ миокарда до и после реваскуляризации:** *a* – полярные диаграммы с количественными показателями кровотока; *b* – полярные диаграммы с полуколичественными параметрами перфузии; *c, d* – таблицы с абсолютными значениями скорости кровотока и величиной резерва, полученные при обследовании пациента со стентированием ПМЖВ; *e* – данные ангиографии до реваскуляризации; *f* – данные ангиографии после реваскуляризации.

Примечание. ОВ – огибающая ветвь, ПКА – правая коронарная артерия.

***Fig. 2.* Results of myocardial stress PET before and after revascularization:** *a* – polar diagrams with quantitative indicators of blood flow; *b* – semi-quantitative parameters of perfusion; *c, d* – tables with absolute values of blood flow velocity and reserve values, obtained during the study of a patient with left descending artery stenting; *e* – angiography data before revascularization; *f* – angiography data after revascularization.

В нестентированных (смежных) коронарных регионах (n=58) также наблюдалось достоверное увеличение $МК_{нагр}$ (p=0,004). Данных за статистически значимое увеличение КР не получено (p=0,063). Пример эффективной реваскуляризации миокарда приведен на **рис. 2**.

Исходно отмечается значительное снижение $МК_{нагр}$ и КР в бассейне передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ; узкая стрелка) и в других отделах миокарда, выраженный дефект перфузии (ДП) на стрессе (широкая стрелка). Через 15 мес отмечается повышение кровотока на стрессе и регионарного резерва (узкая стрелка). Отмечается уменьшение суммы баллов и ДП нагрузки (широкая стрелка). Количественные показатели кровотока на глобальном и регионарном уровнях повышаются не только в бассейне ПМЖВ, но и в смежных бассейнах.

Таким образом, положительная динамика количественных показателей кровотока отмечалась как в реваскуляризированных, так и в отдаленных КБ.

Обсуждение

Основная цель настоящего исследования заключается в оценке динамики полуколичественных показателей перфузии и абсолютных величин кровотока при повторных ПЭТ миокарда при ИБС, включая исследования после реваскуляризации миокарда. Сравнение между парными ПЭТ-исследованиями выполнено в двух группах пациентов: в 1-й стресс-тест проведен с целью оценки эффективности реваскуляризации КА (n=32), 2-я группа сформирована в качестве контрольной (пациенты без реваскуляризации, n=25). Однако 2-я группа представляла и самостоятельный интерес, она дополнительно проанализирована с целью выявить наличие или отсутствие изменений, прежде всего количественных показателей кровотока, на фоне МТ.

В группе реваскуляризации по данным повторной ПЭТ отмечена отчетливая позитивная динамика по всем показателям перфузии и кровотока (**см. табл. 2**). Вдвое уменьшились медианы баллов SSS и ишемии SDS (с 15,0 до 7,0 и с 10,0 до 4,5 балла соответственно; p<0,001). В настоящее время не вызывает сомнений значимое положительное влияние реваскуляризации на ДП, обусловленные коронарной обструкцией. Часть исследования COURAGE, включающая оценку ишемии миокарда с интервалом примерно 1 год среди пациентов, подвергшихся ранней реваскуляризации, и среди пациентов без вмешательства, выявила явное преимущество группы с ЧКВ. Средний показатель ишемии (тотальный перфузионный дефицит) снизился с 14,6+10 до 8,9+8% (p<0,0001), распространенность тяжелых перфузионных нарушений (≥10% ишемии) в группе ЧКВ+МТ удалось снизить до 15,8%, в то время как в группе МТ распространенность таких случаев при повторном обследовании составила 27,0% (p=0,02) [8]. В одноцентровом исследовании A. Farzaneh-Far и соавт. также отмечено достоверное уменьшение площади ишемии в группе после реваскуляризации: 10% (5; 19) до и 0% (0; 9) после; p=0,001 [9]. В целом результаты, полученные нами на небольшой группе пациентов, не противоречат результатам крупных исследований. Показатели полуколичественной оценки ишемии позволяют достаточно точно оценить эффективность реваскуляризации миокарда.

Гораздо меньше доступной информации относительно динамики количественных показателей кровотока после реваскуляризации. Мы наблюдали значимое улучшение величин кровотока после ЧКВ в виде роста $МК_{нагр}$ (медианные значения возросли с 1,62 до 2,07 мг/л/мин; p<0,001), а также глобального КР (с 2,1 до 2,6; p=0,002).

 https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.202988

Есть возможность сравнить наши результаты с данными других исследований. Так, согласно данным T. Aikawa и соавт., в группе ЧКВ (n=28) не выявлено значимого роста показателя $МК_{нагр}$ и глобального КР (p>0,05). Дальнейший анализ с выделением подгруппы с исходно сниженным КР (<2,0, n=14) показал достоверное улучшение резерва после вмешательства: 1,70 (1,42; 1,79) против 2,21 (1,78–2,49); p=0,002 [10]. В данном проспективном исследовании авторы связывают рост КР со степенью улучшения анатомии эпикардиальной КА, выраженной в баллах по шкалам SCORE и Leman. Позитивная динамика количественных показателей на регионарном уровне (в регионе вмешательства) отмечена в ряде других работ [10, 11]. Собственный анализ регионарных величин выявил значимую положительную динамику кровотока в бассейнах с ЧКВ: медиана $МК_{нагр}$ возросла в среднем с 1,58 до 1,86 мл/г/мин (p<0,001), КР – с 2,2 до 2,5 (p<0,001).

Согласно общему мнению, повышение показателей кровотока связано с успешным стентированием КА, подтверждением этому является отсутствие достоверной позитивной динамики глобальных показателей в группе контроля (n=25), а также отсутствие динамики регионарных показателей в КБ без реваскуляризации (n=58; p=0,063). Так, в группе МТ не отмечено достоверного роста $МК_{нагр}$ и КР при повторном исследовании: 2,06 (1,80; 2,42) мг/мл/мин против 2,12 (1,71; 2,32) мг/мл/мин; p=0,966 и 2,5 (2,2; 3,0) против 2,5 (2,1; 3,2); p=0,412 соответственно. Другими словами, отсутствие динамики без реваскуляризации подтверждает тот факт, что позитивная динамика количественных показателей кровотока после реваскуляризации не носит случайный характер и связана именно с восстановлением кровоснабжения.

Определенная дискуссия в научной среде касается вопроса о том, что оптимальная МТ также может оказывать самостоятельное положительное влияние на перфузию и кровоток в миокарде. В исследовании A. Farzaneh-Far и соавт. пациенты, получающие консервативную терапию, при повторном исследовании продемонстрировали снижение тяжести ишемии (5,8±8,4% против 5,0±8,2%; p=0,016). Величина снижения (дельта, выраженная в процентах) при этом была значительно ниже (p<0,0001) по сравнению с пациентами, прошедшими реваскуляризацию методом ЧКВ (5,2±8,2% против 13,1±11,6%) и АКШ (5,9±9,5% против 16,4±13,4%) [9]. Ряд исследований указывает на уменьшение ишемии в группах оптимальной МТ в различных клинических условиях [12, 13]. Надо отметить, что в большинстве исследований оптимальная МТ рассматривалась как самостоятельный вид лечения, с соответствующей корректировкой схемы лечения в исходной точке наблюдения. В нашем случае МТ имела характер стабильной терапии, старт которой не был приурочен к первому сканированию.

Интересным показался тот факт, что в нашем исследовании после ЧКВ медианные величины глобальных показателей в группе реваскуляризации утратили значимые отличия от группы МТ: SSS составил 7,0 балла против 6,0 балла (p=0,845), SDS составил 4,5 балла против 4,0 балла (p=0,925). Оказался сопоставим и глобальный $МК_{нагр}$ – 2,07 мл/г/мин против 2,12 мл/г/мин; p=0,309. Учитывая, что группа МТ исходно характеризовалась менее выраженным поражением КА (чуть менее ½ пациентов не имели стенозов более 70%), то достигнутое отсутствие различий между группами также косвенно свидетельствует о достижении положительного эффекта именно от ЧКВ. Наши выводы подтверждены результатами A. Farzaneh-Far и соавт., которые указывают на отсутствие различий (p=0,634) по объему ишемии при повторном стресс-перфузионном тестировании между группами АКШ (5,9±9,5%), ЧКВ (5,2±8,2%) и группой с оптимальной МТ (5,0±8,2%), тогда как исходно группы по величине ишемии различались существенно (p<0,001) [9].

Взаимосвязь между улучшением показателей кровотока и степенью его исходного снижения

Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с положительной динамикой количественных показателей гораздо чаще исходно отмечались более низкие показатели $МК_{нагр}$ и КР. Так, в группе ЧКВ (n=28), по данным T. Aikawa и соавт. (2019 г.), значимое улучшение наблюдалось в подгруппе пациентов (n=14) с изначально сниженным глобальным КР – <2,0, 1,70 (1,42–1,79). В то же время среди пациентов с условно сохранным глобальным КР, составившим в среднем по группе 2,21 (1,78–2,49); p=0,002, зафиксировано значимое снижение показателя КР [10]. Проведенный нами корреляционный анализ подтвердил обратную связь исходной величины глобального КР со степенью его прироста после реваскуляризации (Rho=-0,058; p<0,001). Наши результаты совпадают с выводами той части исследования COURAGE, в которой продемонстрирована взаимосвязь между исходно тяжелой ишемией (по данным сцинтиграфии) и более выраженным снижением ишемии после интервенционного лечения [8]. Это совершенно очевидно с позиций патофизиологии, потому что только выраженное исходное снижение показателя может продемонстрировать выраженный прирост этого показателя вследствие реваскуляризации, если реваскуляризация приближается к полной. Но с позиций статистики есть определенные сложности. Когда вы имеете дело с пациентами с исходно умеренной ишемией, то и абсолютная дельта (уменьшение этой ишемии) будет величиной незначительной, и уловить значимость этой динамики по сравнению, например, с группой МТ становится сложнее.

Согласно нашим наблюдениям, именно при оценке эффективности реваскуляризации величина глобального КР остается наименее изменяющейся по отношению к исходной величине, в среднем прирост составляет 13%, что существенно меньше по сравнению с изменениями перфузии в баллах (SSS – на 50%, SDS – на 68%). Мы согласны с T. Aikawa и соавт. в том, что отсутствие улучшения в ряде случаев или даже снижение глобальной величины КР при повторном исследовании связано с сохранением функциональных нарушений на микрососудистом уровне, оказывающих существенное влияние на величину резерва [10].

Заключение

Анализ результатов повторных стресс-тестов ПЭТ/КТ миокарда с 13N-аммонием является важным этапом в процессе изучения клинической значимости количественных показателей кровотока миокарда у больных с ИБС. Результаты сравнения показателей серийных исследований указывают на значимое позитивное влияние стентирования КА на все параметры перфузии и абсолютные значения кровотока миокарда, в отличие от изолированной МТ. При этом более отчетливая динамика выявлена по данным полуколичественной оценки в баллах нагрузки и ишемии (SSS и SDS). Прирост резерва кровотока также значим, но менее выражен, что, вероятно, связано с влиянием микрососудистой дисфункции. В связи с этим при оценке эффективности реваскуляризации в объеме ЧКВ у каждого отдельного пациента анализ должен базироваться на комплексной оценке, включающей как полуколичественные показатели неравномерности перфузии, так и количественные показатели $МК_{нагр}$ и КР.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent were obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АКШ – аортокоронарное шунтирование
ДП – дефект перфузии
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
КА – коронарная артерия
КБ – коронарный бассейн
КР – коронарный резерв
ЛЖ – левый желудочек
МК – миокардиальный кровоток
$МК_{нагр}$ – миокардиальный кровоток на нагрузке
$МК_{покоя}$ – миокардиальный кровоток в покое
МТ – медикаментозная терапия
ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
ФК – функциональный класс
ЧКВ – чрескожное вмешательство
SDS (Summed Difference Score) – суммарная разница счета, разница расчетов нарушения перфузии на нагрузке и в покое
SRS (Summed Rest Score) – суммарный покой-счет, расчет нарушения перфузии в покое
SSS (Summed Stress Score) – суммарный стресс-счет, расчет нарушения перфузии на нагрузке

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425
2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. DOI:10.1093/eurheartj/ehy394
3. Рыжкова Д.В., Нифонтов Е.М., Тютин Л.А. Позитронная эмиссионная томография как метод неинвазивной оценки миокардиального кровотока и коронарного резерва у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Артериальная гипертензия.* 2006;12(3):200-11 [Ryzhkova DV, Nifontov EM, Tyutin LA Positron emission tomography application for myocardial blood flow and coronary flow reserve measurement in patients with cardiovascular pathology. *Arterial Hypertension.* 2006;12(3):200-11 (in Russian)]. DOI:10.18705/1607-419X-2006-12-3-200-211
4. Zavadovsky KV, Mochula AV, Maltseva AN, et al. The diagnostic value of SPECT CZT quantitative myocardial blood flow in high-risk patients. *J Nucl Cardiol.* 2022;29(3):1051-63. DOI:10.1007/s12350-020-02395-8
5. Голухова Е.З., Асланиди И.П., Шурупова И.В., и др. Оценка информативности различных показателей миокардиального кровотока и перфузии по данным ПЭТ/КТ с 13N-аммонием у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. *Креативная кардиология.* 2022;16(3):340-54 [Golukhova EZ, Aslanidis IP, Shurupova IV, et al. Diagnostic value of myocardial blood flow indices and perfusion assessment obtained during positron emission tomography with 13N-ammonia combined with computer tomography and adenosine stress for detection multivessel coronary artery disease. *Creative Cardiology.* 2022;16(3):340-54 (in Russian)]. DOI:10.24022/1997-3187-2022-16-3-340-354
6. Мамедова С.К., Мерзляков В.Ю., Ключников И.В., Тетвадзе И.В. Отдаленные результаты аортокоронарного шунтирования на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2022;64(6):596-604 [Mamedova SK, Merzlyakov VYu, Klyuchnikov IV, Tetvadze IV. Long-term results of coronary artery bypass grafting on a beating heart and with cardiopulmonary bypass in patients with chronic coronary artery disease. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2022;64(6):596-604 (in Russian)]. DOI:10.24022/0236-2791-2022-64-6-596-604
7. Асланиди И.П., Бокерия Л.А., Шавман М.Г., и др. Новый комбинированный подход оценки коронарного резерва и перфузии миокарда по данным ПЭТ/КТ в диагностике ИБС. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2020;10(3):46-57 [Aslanidis IP, Bockeria LA, Shavman MG, et al. A new combined approach for assessing coronary reserve and myocardial perfusion according to PET/CT in the diagnosis of coronary artery disease. *REJR.* 2020;10(3):46-57 (in Russian)]. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-3-46-57
8. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al.; COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008;117(10):1283-91. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963
9. Farzaneh-Far A, Phillips HR, Shaw LK, et al. Ischemia change in stable coronary artery disease is an independent predictor of death and myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(7):715-24. DOI:10.1016/j.jcmg.2012.01.019
10. Aikawa T, Naya M, Obara M, et al. Effects of coronary revascularization on global coronary flow reserve in stable coronary artery disease. *Cardiovasc Res.* 2019;115(1):119-29. DOI:10.1093/cvr/cvy169
11. Driessen RS, Danad I, Stuijfzand WJ, et al. Impact of Revascularization on Absolute Myocardial Blood Flow as Assessed by Serial [^{15}O] H_2O Positron Emission Tomography Imaging: A Comparison With Fractional Flow Reserve. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(5):e007417. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.117.007417
12. Dakik HA, Kleiman NS, Farmer JA, et al. Intensive medical therapy versus coronary angioplasty for suppression of myocardial ischemia in survivors of acute myocardial infarction: a prospective, randomized pilot study. *Circulation.* 1998;98(19):2017-23. DOI:10.1161/01.cir.98.19.2017
13. Berman DS, Kang X, Schisterman EF, et al. Serial changes on quantitative myocardial perfusion SPECT in patients undergoing revascularization or conservative therapy. *J Nucl Cardiol.* 2001;8(4):428-37. DOI:10.1067/mnc.2001.113991

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.03.2024

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203075

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Изатуксимаб, помалидомид и дексаметазон в терапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы в реальной клинической практике

В.В. Птушкин[1–3], Ю.Б. Кочкарева✉[1], Е.А. Сухова[1], Е.А. Никитин[1,3]

[1]ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и переносимость комбинации изатуксимаба, помалидомида, дексаметазона (IsaPd) в терапии рецидивирующей рефрактерной множественной миеломы (РРММ) в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 60 больных (28 мужчин и 32 женщины в возрасте от 39 до 81 года, медиана возраста – 64 года) с рефрактерными и рецидивирующими формами ММ. Все пациенты получали изатуксимаб внутривенно в дозе 10 мг/кг (еженедельно в течение 1 цикла и 1 раз в 2 нед в последующие циклы), помалидомид 4 мг перорально 1 раз в сутки с 1 по 21-й день курса и дексаметазон еженедельно в дозе 40 мг (если возраст <75 лет) или 20 мг (если возраст ≥75 лет). Курсы IsaPd 28 дней назначали до прогрессирования РРММ или развития неприемлемой токсичности.

Результаты. Медиана наблюдения составила 17,3 мес (диапазон: 2–34 мес), медиана продолжительности ответа – 16,3 мес (диапазон: 2–27 мес). Частота общего ответа составила 65,0%. Полный ответ достигнут у 5 (8,3%) больных, очень хороший частичный ответ – у 18 (30%), частичный ответ – у 16 (26,7%), минимальный ответ – у 5 (8,3%), стабилизация – у 3 (5%), прогрессия – у 11 (18,3%). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 16,1 мес (95% доверительный интервал 9,0–23,2), 12-месячная выживаемость без прогрессирования – 58,0%. Медиана общей выживаемости не достигнута, 12-месячная общая выживаемость составила 72,9%. Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении данной схемы были инфекции верхних дыхательных путей (32%) и нейтропения (35%).

Заключение. Комбинация IsaPd демонстрирует благоприятный профиль токсичности и высокую эффективность у пациентов с РРММ в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: множественная миелома, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, изатуксимаб, помалидомид

Для цитирования: Птушкин В.В., Кочкарева Ю.Б., Сухова Е.А., Никитин Е.А. Изатуксимаб, помалидомид и дексаметазон в терапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы в реальной клинической практике. Терапевтический архив. 2024;96(12):1182–1189. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203075

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Множественная миелома (ММ), одно из самых распространенных злокачественных гематологических новообразований, остается неизлечимым, несмотря на успехи в его терапии. Применение ингибиторов протеасом, иммуномодуляторов, моноклональных антител (МКАТ), высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток значительно улучшило результаты лечения больных с ММ [1, 2], однако у подавляющего большинства пациентов рано или поздно развиваются рецидивы [3, 4]. Пациенты с двойной рефрактерностью (к леналидомиду и бортезомибу) представляют собой серьезную клиническую проблему ввиду накопленной миелотоксичности, вторичного иммунодефицита и развития лекарственной устойчивости клеток ММ [5, 6]. Для лечения рецидивов, отягощенных двойной рефрактерностью, в настоящее время широко применяются МКАТ, которые нацелены на поверхностные белки, экспрессируемые злокачественными плазматическими клетками кластера дифференцировки (cluster of differentiation – CD) 38 и сигнальными лимфоцитарными молекулами активации (signaling lymphocytic activation molecule – SLAM) 7, как в монорежиме, так и в комбинациях [7].

МКАТ к CD38 (изатуксимаб, даратумумаб) и SLAMF7 (элотузумаб) эффективны в монотерапии и способны значимо увеличивать противомиеломную активность помалидомида и карфилзомиба у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ (РРММ) [8–10]. В Российской Федерации зарегистрировано несколько комбинаций МКАТ с помалидомидом и карфилзомибом. Одной из наиболее

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Кочкарева Юлия Борисовна –** канд. мед. наук, врач-гематолог ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина». E-mail: kochkareva_yulia@mail.ru

✉**Yulia B. Kochkareva.** E-mail: kochkareva_yulia@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1583-8298

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина», проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО

Vadim V. Ptushkin. ORCID: 0000-0002-9368-6050

Сухова Екатерина Алексеевна – врач-ординатор направления «гематология» ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина»

Ekaterina A. Sukhova. ORCID: 0009-0003-8435-2045

Никитин Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. дневным стационаром ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина», зав. каф. гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО

Eugene A. Nikitin. ORCID: 0000-0002-2490-1263

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203075

ORIGINAL ARTICLE

Isatuximab, pomalidomide and dexamethasone in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in real clinical practice

Vadim V. Ptushkin[1–3], Yulia B. Kochkareva✉[1], Ekaterina A. Sukhova[1], Eugene A. Nikitin[1,3]

[1]Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Moscow, Russia;
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[3]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and tolerability of the combination of isatuximab, pomalidomide, dexamethasone (IsaPd) in the treatment of relapsed refractory multiple myeloma (RRMM) in a real clinical practice.

Materials and methods. The retrospective study included 60 patients (28 men and 32 women aged 39 to 81 years, median age 64 years) with refractory and relapsed forms of MM. All patients received isatuximab intravenously at a dose of 10 mg/kg (weekly during cycle 1 and once every 2 weeks in subsequent cycles), pomalidomide 4 mg orally once a day from day 1 to day 21 of the course, and dexamethasone weekly at a dose of 40 mg (if age <75 years) or 20 mg (if age ≥75 years). IsaPd courses of 28 days were administered until RRMM progression or unacceptable toxicity.

Results. The median follow-up was 17.3 months (range 2–34 months) and the median duration of response was 16.3 months (range 2–27 months). The overall response rate was 65.0%. Complete response was achieved in 5 patients (8.3%), very good partial response in 18 (30%), partial response in 16 (26.7%), minimal response in 5 (8.3%), stabilization in 3 (5%), and progression in 11 (18.3%). Median progression-free survival was 16.1 months (95% confidence interval 9.0–23.2 months), 12-month progression-free survival was 58.0%. Median overall survival was not reached, 12-month overall survival was 72.9%. The most common adverse events with this regimen were upper respiratory tract infections (32%) and neutropenia (35%).

Conclusion. The IsaPd combination demonstrates a favorable toxicity profile and high efficacy in patients with RRMM in the real clinical practice setting.

Keywords: multiple myeloma, overall survival, progression-free survival, isatuximab, pomalidomide
For citation: Ptushkin VV, Kochkareva YuB, Sukhova EA, Nikitin EA. Isatuximab, pomalidomide and dexamethasone in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in real clinical practice. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1182–1189.
DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203075

эффективных, по данным контролируемого рандомизированного исследования ICARIA-MM, является комбинация МКАТ к CD38 изатуксимаба с помалидомидом. В указанное исследование включены 307 пациентов: 154 получили комбинацию изатуксимаба, помалидомида и дексаметазона (IsaPd), а 153 – помалидомид и дексаметазон (Pd). При медиане наблюдения 11,6 мес продемонстрировано преимущество тройной комбинации: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 11,5 мес в группе IsaPd по сравнению с 6,5 мес в группе Pd, общий ответ (ОО) получен у 60,4% пациентов в группе IsaPd против 35,3% – в группе Pd, как минимум очень хороший частичный ответ (ОХЧО) – у 31,8 и 8,5% соответственно [11, 12]. Наряду с этим в исследовании продемонстрировано значимое увеличение глубины ответа: отрицательный статус минимальной остаточной болезни достигнут у 5,2% пациентов в группе IsaPd, у всех пациентов, получивших Pd, сохранялся положительный статус минимальной остаточной болезни [12]. Преимущество IsaPd представлено во всех подгруппах независимо от возраста, стадии по Международной системе стадирования (International Staging System – ISS), наличия почечной недостаточности, стандартного или высокого цитогенетического риска, а также количества линий предшествующей терапии (менее или более 3) [11–14]. По данным обновленного анализа результатов исследования ICARIA-MM, при медиане наблюдения 35,3 мес медиана ВБП в группе IsaPd составила 11,1 мес vs 5,9 мес в группе Pd [15]. На основании результатов исследования III фазы ICARIA-MM в 2020 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в ускоренном порядке одобрило изатуксимаб в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном для лечения пациентов с РРММ, ранее получивших как минимум 2 режима терапии, включая ингибитор протеасом и леналидомид.

В то же время эффективность тех или иных комбинаций препаратов, полученная в контролируемых исследованиях, не всегда подтверждается в реальной клинической практике (РКП). Нередко это происходит из-за высокой токсичности в неселектированной популяции пациентов. Многие пациенты в тяжелом состоянии (по Шкале оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG 3-4), с наличием сопутствующих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, ранее диагностированных других злокачественных новообразований, почечной недостаточности и других, не включаются в контролируемые исследования [16, 17]. Данные, полученные в РКП без подобных ограничений, могут демонстрировать отличие в эффективности и токсичности по сравнению с результатами клинических исследований (КИ). Примером этого является применение комбинации панобиностата, бортезомиба и дексаметазона в III фазе исследования PANORAMA 1 у пациентов с РРММ [18]. Медиана ВБП в КИ составила 11,99 мес [18], однако в РКП при применении данной схемы медиана ВБП составила только 3,5 мес, причем 27% пациентов прекратили терапию из-за нежелательных явлений (НЯ), что указывает на значимую токсичность [19]. В 2021 г. опубликовано исследование эффективности применения различных тройных комбинаций при РРММ в РКП в сравнении с данными контролируемых КИ. По результатам проведенного анализа в РКП в большинстве случаев отмечены значимо худшие результаты в достижении ВБП (или времени до следующей линии терапии) [20]. Таким образом, проведение исследований в РКП необходимо как с точки зрения подтверждения эффективности терапии, так и определения токсичности на неотобранной группе пациентов.

В настоящее время в литературе опубликовано несколько исследований по применению комбинации IsaPd в РКП [21–23]. Данных по применению комбинации IsaPd в России не опубликовано. Для определения эффективности и переносимости терапии IsaPd мы провели ретроспективный анализ пациентов с РРММ, получивших изатуксимаб в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном в ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина».

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203075

Таблица 1. **Исходные характеристики пациентов, заболевания и предшествующего лечения**

Table 1. **Baseline characteristics of patients, disease, and prior treatment**

Показатель	Число пациентов, абс. (%)*
Число больных	60 (100)
Медиана возраста (диапазон), лет	64 (39–81)
Возраст, лет	
<65	27 (45)
65–75	30 (50)
>75	3 (5)
Пол	
женский	32 (53)
мужской	28 (47)
Стадия по Durie–Salmon	
I	2 (3)
II	25 (42)
III	33 (55)
Стадия по ISS	
I	3 (5)
II	22 (37)
III	28 (47)
неизвестно	7 (12)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м²	
<30	6 (10)
<60	14 (23)

Таблица 1. **Исходные характеристики пациентов, заболевания и предшествующего лечения (Окончание)**

Table 1. **Baseline characteristics of patients, disease, and prior treatment (End)**

Показатель	Число пациентов, абс. (%)*
Тип парапротеина	
иммуноглобулин класса	
G	27 (45)
A	9 (15)
D	1 (2)
белок Бенс-Джонса	12 (20)
несекретирующая плазмоцитома	11 (18)
Цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации in situ	
высокий риск	8 (13)
стандартный риск	30 (50)
неизвестно	22 (37)
Медиана линий терапии на момент начала IsaPd (диапазон)	2 (2–7)
Предшествующая терапия	
бортезомибом	60 (100)
леналидомидом	60 (100)
алкилирующими агентами	40 (67)
аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	19 (32)
даратумумабом	17 (28)
Рефрактерность	
к даратумумабу	11 (18)
леналидомиду	39 (65)
предшествующей линии терапии	41 (68)

*Кроме показателей «Медиана возраста» и «Медиана линий терапии на момент начала IsaPd».

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость комбинации IsaPd в терапии РРММ в РКП.

Материалы и методы

В рамках ретроспективного исследования проанализированы данные пациентов, получивших 1 курс IsaPd или более, начавших терапию с января 2022 по июль 2023 г. в ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина». Все пациенты с ММ соответствовали диагностическим критериям IMWG – Международной рабочей группы по изучению миеломы (2014 г.) [24].

Все пациенты получали изатуксимаб внутривенно в дозе 10 мг/кг (еженедельно в течение 1 цикла и 1 раз в 2 нед в последующие циклы), помалидомид 4 мг перорально 1 раз в сутки с 1 по 21-й день курса и дексаметазон еженедельно в дозе 40 мг (если возраст <75 лет) или 20 мг (если возраст ≥75 лет). Курсы IsaPd 28 дней назначали до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. При развитии НЯ дозы помалидомида и дексаметазона могли быть скорректированы.

Оценку эффективности лечения ММ осуществляли согласно критериям Международной рабочей группы по изучению миеломы (2016 г.) [25]. НЯ описывали с помощью терминологических критериев по НЯ Национального института рака США (CTCAE, версия 4.03). Продолжительность ответа оценивали у пациентов, достигших по крайней мере частичного ответа (ЧО), и определяли как время от начала лечения IsaPd до прогрессирования. ВБП измеряли с даты начала терапии до прогрессии или смерти больного. Общую выживаемость (ОВ) измеряли с начала лечения IsaPd до наступления смерти от любой причины. Рефрактерность к терапии определяли как прогрессирование на фоне продолжения терапии или прогрессирование в течение 60 дней после завершения лечения согласно Международному консенсусу по миеломе [26].

Статистический анализ проводили по методу Каплана–Мейера.

Результаты

Пациенты. В исследование включены 60 больных: 28 (47%) мужчин и 32 (53%) женщины. Медиана возраста пациентов составила 64 года (диапазон 39–81 год). Медиана линий терапии перед IsaPd составила 2 (диапазон 2–7). Предшествующая терапия всех (100%) пациентов включала применение ингибитора протеасом (бортезомиб) и

Таблица 2. **Частота ответов на терапию IsaPd, *n*=60**

Table 2. **IsaPd therapy response rate, *n*=60**

Показатель	Число пациентов, абс. (%)
ОО	39 (65,0)
ПО	5 (8,3)
ОХЧО	18 (30,0)
ЧО	16 (26,7)
Минимальный ответ	5 (8,3)
Стабилизация	3 (5,0)
Прогрессия заболевания	11 (18,3)
Непереносимость	2 (3,3)
Всего пациентов с оценкой ответа	58 (96,6)
Не оценен ответ на терапию	2 (3,3)

Таблица 3. **Частота ответов на терапию IsaPd в подгруппе пациентов, получивших 2 линии предшествующей терапии, *n*=29**

Table 3. **IsaPd therapy response rate in a subgroup of patients who received two lines of previous therapy, *n*=29**

Показатель	Число пациентов, абс. (%)
ОО	25 (86,2)
ПО	5 (17,2)
ОХЧО	11 (37,9)
ЧО	9 (31,0)
Минимальный ответ	1 (3,5)
Стабилизация	1 (3,5)
Прогрессия заболевания	2 (6,9)

иммуномодулятора (леналидомид). У 40 (67%) пациентов предшествующая терапия включала алкилирующие препараты; 17 (28%) пациентов ранее получали даратумумаб; рефрактерность к даратумумабу зарегистрирована у 11 (18%) человек. У 65% пациентов развилась рефрактерность к леналидомиду, у 68% пациентов развилась рефрактерность к предыдущей терапии. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток до начала IsaPd проведена 19 (32%) больным.

У большинства (55%) пациентов диагностирована ММ III стадии согласно классификации Durie–Salmon, у 47% больных – ММ III стадии по классификации ISS. Цитогенетическое исследование клеток костного мозга методом флуоресцентной гибридизации *in situ* проведено 38 (63%) пациентам. Аномалии высокого риска del 17p и/или t (4; 14) и/или t (14; 16) выявлены у 8 больных из 38 (21%). У 11 (18%) пациентов по данным комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии диагностированы мягкотканые плазмоцитомы до начала терапии IsaPd. Подробные исходные характеристики пациентов, заболевания и предшествующего лечения представлены в **табл. 1**.

Оценка ответа. Эффективность лечения оценивалась у всех больных, за исключением 2 пациентов, прекративших лечение в процессе 1-го курса из-за развития инфузионной реакции 3-й степени на введения изатуксимаба.

Таблица 4. **Частота ответов на терапию IsaPd в подгруппе пациентов с плазмоцитомами, *n*=11**

Table 4. **IsaPd therapy response rate in a subgroup of patients with plasmacytomas, *n*=11**

Показатель	Число пациентов, абс. (%)
ОО	7 (63,6)
ПО	–
ОХЧО	3 (27,3)
ЧО	4 (36,4)
Стабилизация	2 (18,2)
Прогрессия заболевания	2 (18,2)

Таблица 5. **Частота ответов на терапию IsaPd в подгруппе пациентов, предшествующая терапия которых включала даратумумаб, *n*=17**

Table 5. **IsaPd therapy response rate in a subgroup of patients who received daratumumab in previous therapy, *n*=17**

Показатель	Число пациентов, абс. (%)
ОО	5 (29,4)
ПО	–
ОХЧО	2 (11,8)
ЧО	3 (17,7)
Минимальный ответ	2 (11,7)
Стабилизация	3 (17,7)
Прогрессия заболевания	7 (41,2)

При медиане наблюдения 17,3 мес (диапазон 2–34 мес) медиана продолжительности ответа была 16,3 мес (диапазон 2–27 мес). Частота ОО составила 65,0%. Полный ответ (ПО) достигнут у 5 (8,3%) больных, ОХЧО – у 18 (30%), ЧО – у 16 (26,7%), минимальный ответ – у 5 (8,3%), стабилизация – у 3 (5%), прогрессия – у 11 (18,3%), распределение ответов приведено в **табл. 2**.

Проведена оценка ответа в подгруппе пациентов, получивших 2 линии предшествующей терапии. Частота ОО в подгруппе составила 86,2%. Медиана продолжительности ответа в указанной подгруппе на момент анализа данных составила 16,0 мес (диапазон 4–27 мес). Частота ответов представлена в **табл. 3**.

Оценена эффективность комбинации IsaPd в подгруппе пациентов с мягкоткаными плазмоцитомами – ОО получен у 7 пациентов из 11 (63,6%). Медиана продолжительности ответа в данной подгруппе на момент анализа данных составила 14,8 мес (диапазон 3–29 мес), распределение ответов на терапию приведено в **табл. 4**.

Отдельно оценена эффективность комбинации IsaPd в подгруппе пациентов с предшествующей терапией даратумумабом – ОО получен у 5 пациентов из 17 (29,4%). Медиана продолжительности ответа в данной подгруппе составила 10,2 мес (диапазон 3–24 мес). На момент анализа данных только 3 пациента продолжают терапию (17,7%), остальные прекратили ее в связи с прогрессией заболевания. Подробная характеристика ответа на терапию приведена в **табл. 5**.

Результаты ОВ и ВБП. При медиане наблюдения 17,3 мес (95% доверительный интервал – ДИ 2–34 мес) ме-

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203075

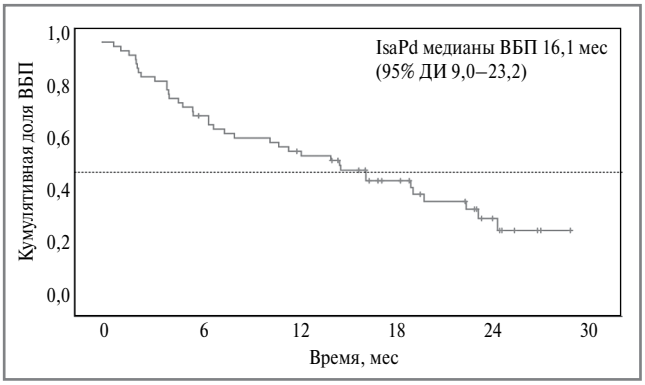


Рис. 1. **ВБП пациентов при применении терапии IsaPd.**
Fig. 1. **PFS of patients receiving IsaPd therapy.**

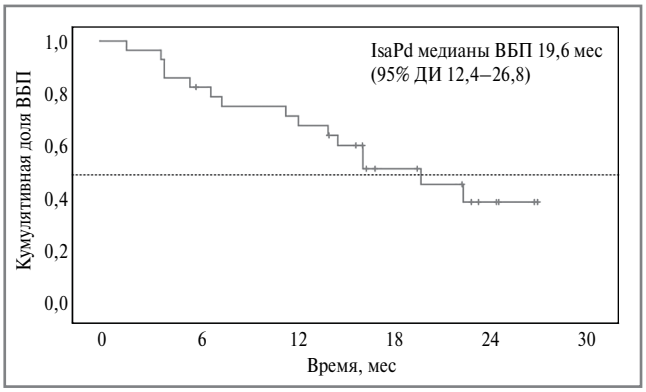


Рис. 2. **ВБП пациентов при применении терапии IsaPd в подгруппе пациентов, получивших 2 линии предшествующей терапии, *n*=29.**
Fig. 2. **PFS of patients receiving IsaPd therapy in a subgroup of patients who received two lines of previous therapy, *n*=29.**

Таблица 6. **НЯ при применении терапии IsaPd**
Table 6. **AE associated with IsaPd therapy**

НЯ (у ≥10% исследуемых)	Число пациентов, абс. (%)
Гематологическая токсичность 3-й степени и выше	
Нейтропения	21 (35)
Тромбоцитопения	6 (10)
Анемия	9 (15)
Негематологическая токсичность 2-й степени и выше	
Инфекции верхних дыхательных путей	19 (32)
Бронхит	17 (28)
Пневмония	7 (12)
Инфузионная реакция	2 (3)

диана ВБП составила 16,1 мес (95% ДИ 9,0–23,2 мес), 12-месячная ВБП – 58,0% (**рис. 1**).

Медиана ВБП в подгруппе пациентов, получивших 2 линии предшествующей терапии, составила 19,6 мес (95% ДИ 12,4–26,8 мес); **рис. 2**. Медиана ВБП в подгруппе пациентов,

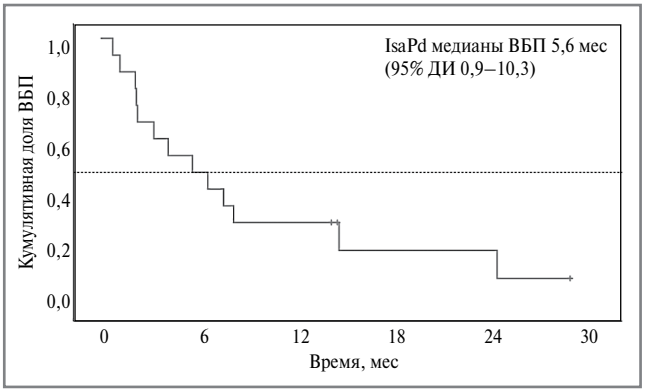


Рис. 3. **ВБП пациентов при применении терапии IsaPd в подгруппе пациентов, предшествующая терапия которых включала даратумумаб, *n*=17.**
Fig. 3. **PFS of patients receiving IsaPd therapy in a subgroup of patients who received daratumumab in previous therapy, *n*=17.**

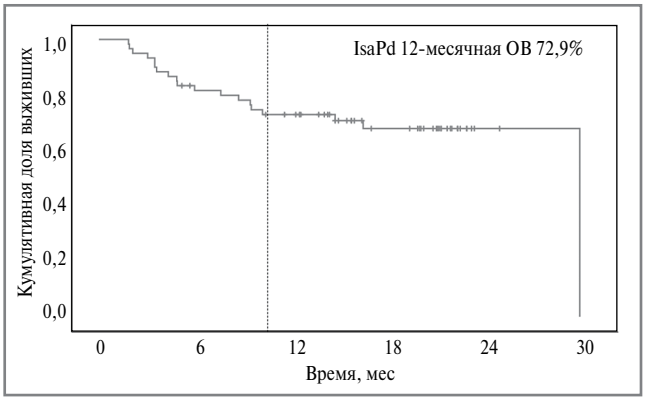


Рис. 4. **ОВ пациентов при применении терапии IsaPd.**
Fig. 4. **OS of patients receiving IsaPd therapy.**

предшествующая терапия которых включала даратумумаб, составила 5,6 мес (95% ДИ 0,9–10,3 мес); **рис. 3**.

Медиана ОВ не достигнута, 12-месячная ОВ составила 72,9% (**рис. 4**). Причинами смерти 19 больных стали прогрессия заболевания – у 9 пациентов из 19 (47%), инфекция COVID-19 – у 3 (16%), пневмония – у 4 (21%), 2-я опухоль – у 1 (5%), инфаркт миокарда – у 1 (5%). У 1 пациента причину смерти установить не удалось.

НЯ при применении терапии IsaPd. Анализ НЯ проводили у всех пациентов. Самыми частыми негематологическими НЯ 2-й степени и выше стали инфекции верхних дыхательных путей (32%), бронхит (28%), пневмония (12%), инфузионные реакции (13%). Гематологическая токсичность 3-й степени и выше: нейтропения зарегистрирована у 35% пациентов, тромбоцитопения – у 10%, анемия – у 15% соответственно. У 2 (3%) пациентов терапия прекращена в связи с развитием инфузионной реакции 3-й степени (одышка, гипотензия) на введение изатуксимаба.

НЯ, описанные в соответствии с критериями CTCAE, представлены в **табл. 6**.

Обсуждение

На данный момент опубликовано несколько исследований по применению комбинации IsaPd в РКП. Первое – ретроспективное исследование, проведенное в Великобритании, включавшее 107 пациентов с РРММ, получивших

терапию IsaPd [21]. При медиане наблюдения 12,1 мес ОО получен у 66,4% пациентов, как минимум ОХЧО фиксирован у 31,8%. Медиана ВБП составила 10,9 мес, медиана ОВ – 18,8 мес [21]. Второе исследование, проведенное во Франции, – IMAGE, опубликовано в мае 2024 г., в нем ретроспективно оценена эффективность IsaPd среди 294 пациентов. При медиане наблюдения 14,2 мес медиана ВБП в общей когорте составила 12,4 мес [22], ОО получен у 46,3% больных, причем ОХЧО – у 27,9%. IsaPd в РКП показал эффективность в подгруппах пожилых исследуемых лиц (ВБП – 11,4 мес), пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (ВБП – 10,0 мес) и больных, рефрактерных к леналидомиду (9,0 мес). Показано преимущество при использовании IsaPd в качестве 2-й линии терапии, а также у пациентов, которые ранее получали терапию с использованием даратумумаба, но не были рефрактерны к нему [22]. Оценка безопасности и эффективности использования комбинации IsaPd в пострегистрационном наблюдении в Японии включало 211 пациентов с РРММ [23]. ОО составил 55%, это ниже, чем в исследовании ICARIA-MM (63%), что авторы связывают с медианой возраста и более высоким ECOG (по Шкале оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG – The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status). Кроме того, процент пациентов, ранее получавших терапию даратумумабом и помалидомидом, был выше в пострегистрационном наблюдении, в то время как в ICARIA-MM подавляющее большинство участников ранее не получали даратумумаб [11, 12, 27]. В подгруппе пациентов, ранее не получавших даратумумаб или даратумумаб и помалидомид, показатель ОО был аналогичен зарегистрированному в исследовании ICARIA-MM. НЯ наблюдались у 57,5% пациентов, наиболее распространенной была гематологическая токсичность, инфузионные реакции и пневмонии. Серьезные НЯ отмечены у 28,3%, наиболее частой была фебрильная нейтропения [23]. Проведенное исследование показало безопасность комбинации IsaPd в РКП Японии и подтвердило результаты исследования ICARIA-MM, никаких новых сигналов безопасности не зарегистрировано.

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой эффективности IsaPd в РКП. При медиане наблюдения 17,3 мес (диапазон 2–34 мес) медиана ВБП составила 16,1 мес (95% ДИ 9,0–23,2 мес), что превосходит результаты регистрационного КИ ICARIA-MM с 11,1 мес и исследований РКП: Великобритании с 10,9 мес, Франции (IMAGE) с 12,4 мес и Японии – 9,1 мес, что может объясняться меньшим возрастом больных (медиана возраста 64 лет vs 68 лет в ICARIA-MM, 69 лет – в исследовании Великобритании, 70 лет – в исследовании IMAGE и 73,5 года – в исследовании Японии), меньшей частотой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м^2 у 23% пациентов против 39, 43 и 37% соответственно) [15, 21–23].

Медиана линий терапии как в нашем исследовании, так и в исследовании IMAGE составила 2, что меньше, чем в исследованиях ICARIA-MM и РКП Великобритании, где была получена медиана линий терапии 3 [10, 18, 19], а в пострегистрационном наблюдении в Японии медиана равна 4 [23]. Рефрактерность к леналидомиду зарегистрирована у 65% пациентов, а рефрактерность к предыдущей линии терапии – у 68% пациентов, это меньше, чем в исследованиях ICARIA-MM (94 и 97%) и IMAGE (73 и 70% соответственно), что также может объяснять более высокую медиану ВБП в нашем исследовании [15, 22].

Другим немаловажным фактором является предшествующая терапия даратумумабом у 28% пациентов, рефрактерность к даратумумабу у 18% пациентов, что соответствует исследованию IMAGE, где у 26,5% пациентов предшествующая терапия включала даратумумаб и у 19,1% пациентов зарегистрирована рефрактерность [22]. В то же время, как и в исследовании ICARIA-MM, исключали пациентов, у которых развилась рефрактерность к моноклональным препаратам (CD38), а в РКП Великобритании предшествующую терапию моноклональными препаратами к CD38 получили 4,7% пациентов [15, 21]. В нашем исследовании медиана ВБП в подгруппе пациентов, предшествующая терапия которых включала даратумумаб, составила 5,6 мес (95% ДИ 0,9–10,3 мес). Это согласуется с полученными данными пострегистрационного исследования Японии, в котором 41% больных имели предшествующую терапию даратумумабом, медиана ВБП у них была значительно короче, чем у тех пациентов, которые ранее даратумумаб не получали (2,1 мес vs 23,0 мес) [23].

В подгруппе получивших 2 линии предшествующей терапии медиана ВБП составила 19,6 мес (95% ДИ 12,4–26,8 мес), что выше, чем в общей когорте пациентов, и демонстрирует эффективность комбинации IsaPd при применении в 3-ю линию терапии.

Полученная частота ОО в нашем исследовании – 65% – соответствует данным исследования ICARIA-MM (60%), результатам исследования РКП Великобритании (66,4%) и превосходит результат исследования Франции IMAGE (46,3%) и Японии (55%) [15, 21–23]. Наилучшие результаты, как и ожидалось, получены в подгруппе пациентов, получивших 2 линии предшествующего лечения, где частота ОО составила 86,2%.

По данным исследований, режим IsaPd эффективен как в общей популяции больных, так и в группах высокого клинического риска. Одним из неблагоприятных прогностических факторов является наличие экстрамедуллярных плазмоцитом. В нашем исследовании оценен ответ на терапию IsaPd в подгруппе пациентов с мягкотканными плазмоцитомами, величина ОО в подгруппе составила 63,6%, причем ОХЧО был 27,3%, что превосходит результат подгруппового анализа ICARIA-MM, где в подгруппе пациентов с плазмоцитомами ОО составил 50%, ОХЧО – 21,4% [28, 29].

На момент анализа данных в нашем исследовании медиана ОВ не достигнута, 12-месячная ОВ составила 72,9%. Медиана ОВ в исследовании IMAGE, пострегистрационном исследовании Японии также не была достигнута [22, 23]. Медиана ОВ в исследовании РКП Великобритании составила 18,8 мес [21]. В 2024 г. публикованы окончательные результаты исследования ICARIA-MM, где при медиане наблюдения 52,4 мес в группе IsaPd медиана ОВ составила 24,6 мес [27].

Анализ НЯ не зафиксировал новых проявлений токсичности и продемонстрировал достаточно благоприятный профиль безопасности. Только у 2 (3%) больных терапия прекращена в связи с развитием НЯ. Инфузионные реакции, вероятно, редко регистрировались в связи с легким течением и быстрым купированием симптомов.

Ограничениями исследования является ретроспективный дизайн, участие пациентов из одного медицинского учреждения, неизвестный цитогенетический риск более чем у 1/3 пациентов.

Заключение

Комбинация IsaPd демонстрирует достаточно благоприятный профиль токсичности и высокую эффективность у пациентов с РРММ в условиях РКП.

Своевременное назначение оптимальных режимов терапии повышает шансы на достижение длительной ремиссии, что подтверждает собственный клинический опыт, который согласуется с данными мировой РКП Великобритании, Франции (IMAGE), Японии и результатами регистрационного исследования (ICARIA-MM) – медианы ВБП 16,1 мес vs 10,9 мес vs 12,4 мес vs 9,1 мес vs 11,1 мес соответственно.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ВБП – выживаемость без прогрессирования
ДИ – доверительный интервал
КИ – клиническое исследование
МКАТ – моноклональное антитело
ММ – множественная миелома
НЯ – нежелательное явление
ОВ – общая выживаемость
ОО – общий ответ
ОХЧО – очень хороший частичный ответ
ПО – полный ответ
РКП – реальная клиническая практика
РРММ – рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома
ЧО – частичный ответ
CD (cluster of differentiation) – кластер дифференцировки
IsaPd – изатуксимаб, помалидомид и дексаметазон
ISS (International Staging System) – Международная система стадирования
Pd – помалидомид и дексаметазон

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Moore KLF, Turesson I, Genell A, et al. Improved survival in myeloma patients – a nationwide registry study of 4,647 patients ≥75 years treated in Denmark and Sweden. *Haematologica.* 2023;108(6):1640-51. DOI:10.3324/haematol.2021.280424
2. Kumar S, Williamson M, Ogbu U, et al. Front-line treatment patterns in multiple myeloma: An analysis of U.S.-based electronic health records from 2011 to 2019. *Cancer Med.* 2021;10(17):5866-77. DOI:10.1002/cam4.4137
3. Pinto V, Bergantim R, Caires HR, et al. Multiple myeloma: Available therapies and causes of drug resistance. *Cancers (Basel).* 2020;12(2):407. DOI:10.3390/cancers12020407
4. Bhatt P, Kloock C, Comenzo R. Relapsed/refractory multiple myeloma: A review of available therapies and clinical scenarios encountered in myeloma relapse. *Curr Oncol.* 2023;30(2):2322-47. DOI:10.3390/curroncol30020179
5. Zicchedda B, Biancon G, Bagnoli F, et al. Integrative analysis of the genomic and transcriptomic landscape of double-refractory multiple myeloma. *Blood Adv.* 2020;4(5):830-44. DOI:10.1182/bloodadvances.2019000779
6. Allegra A, Tonacci A, Musolino C, et al. Secondary immunodeficiency in hematological malignancies: Focus on multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. *Front Immunol.* 2021;12:738915. DOI:10.3389/fimmu.2021.738915
7. van de Donk NWCJ, Zweegman S. Monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2024;38(2):337-60. DOI:10.1016/j.hoc.2023.12.002
8. Leleu X, Martin T, Weisel K, et al. Anti-CD38 antibody therapy for patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Differential mechanisms of action and recent clinical trial outcomes. *Ann Hematol.* 2022;101(10):2123-37. DOI:10.1007/s00277-022-04917-5
9. Petrucci MT, Vozella F. The anti-CD38 antibody therapy in multiple myeloma. *Cells.* 2019;8(12):1629-38. DOI:10.3390/cells8121629
10. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2018;379(19):1811-22. DOI:10.1056/NEJMoa1805762
11. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. ICARIA-MM study group. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10214):2096-107. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32556-5. Erratum in: *Lancet.* 2019;394(10214):2072.
12. Hulin C, Richardson PG, Attal M, et al. Depth of response and response kinetics in the ICARIA-MM study of isatuximab with pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood.* 2019;134(Suppl. 1):3185. DOI:10.1182/blood-2019-129840
13. Harrison SJ, Perrot A, Alegre A, et al. Subgroup analysis of ICARIA-MM study in relapsed/refractory multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics. *Br J Haematol.* 2021;194(1):120-31. DOI:10.1111/bjh.17499
14. Dimopoulos MA, Leleu X, Moreau P, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leukemia.* 2021;35(2):562-72. DOI:10.1038/s41375-020-0868-z
15. Richardson PG, Perrot A, San-Miguel J, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(3):416-27. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00019-5

16. Chari A, Romanus D, Palumbo A, et al. Randomized clinical trial representativeness and outcomes in real-world patients: Comparison of 6 hallmark randomized clinical trials of relapsed/refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(1):8-17.e16. DOI:10.1016/j.clml.2019.09.625
17. Bertamini L, Bertuglia G, Oliva S. Beyond clinical trials in patients with multiple myeloma: A critical review of real-world results. *Front Oncol.* 2022;12:844779. DOI:10.3389/fonc.2022.844779
18. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: A multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1195-206. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70440-1. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2015;16(1):e6.
19. Bird S, Pawlyn C, Nallamilli S, et al. A real-world study of panobinostat, weekly bortezomib and dexamethasone in a very heavily pretreated population of multiple-myeloma patients. *Br J Haematol.* 2020;191(5):927-30. DOI:10.1111/bjh.17076
20. Davies F, Rifkin R, Costello C, et al. Real-world comparative effectiveness of triplets containing bortezomib (B), carfilzomib (C), daratumumab (D), or ixazomib (I) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) in the US. *Ann Hematol.* 2021;100(9):2325-37. DOI:10.1007/s00277-021-04534-8
21. Djebbari F, Rampotas A, Vallance G, et al. Efficacy of isatuximab with pomalidomide and dexamethasone in relapsed myeloma: Results of a UK-wide real-world dataset. *Hemasphere.* 2022;6(6):e738. DOI:10.1097/HS9.0000000000000738
22. Decaux O, Fontan J, Perrot A, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in real-world: The retrospective IMAGE study. *Eur J Haematol.* 2024;113(3):290-7. DOI:10.1111/ejh.14225
23. Tagami N, Uchiyama M, Suzuki K, et al. Isatuximab with pomalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Post-marketing surveillance in Japan. *Int J Hematol.* 2024;120(2):217-28. DOI:10.1007/s12185-024-03800-5
24. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-48. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
25. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328-46. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30206-6
26. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood.* 2011;117(18):4691-5. DOI:10.1182/blood-2010-10-299487
27. Richardson PG, Perrot A, Miguel JS, et al. Isatuximab-pomalidomide-dexamethasone versus pomalidomide-dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: Final overall survival analysis. *Haematologica.* 2024;109(7):2239-49. DOI:10.3324/haematol.2023.284325
28. Capra MEZ, Beksac M, Richardson P, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexa-methasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and soft-tissue plasmacytomas: ICARIA-MM subgroup analysis. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;42:263-4. DOI:10.1016/j.htct.2020.10.440
29. Beksac M, Spicka I, Hajek R, et al. Evaluation of isatuximab in patients with soft-tissue plasmacytomas: An analysis from ICARIA-MM and IKEMA. *Leuk Res.* 2022;122:106948. DOI:10.1016/j.leukres.2022.106948

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.09.2024

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203102

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Практические аспекты применения пробиотиков: исследование Дельфи

А.В. Горелов✉[1–3], М.А. Ливзан[4], С.К. Зырянов[5,6], С.В. Бельмер[7], О.Ю. Зольникова[2], С.М. Захаренко[8], Д.В. Усенко[1], Е.В. Довгань[9]

[1]ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;
[4]ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;
[5]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;
[6]ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
[7]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[8]ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;
[9]ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», Смоленск, Россия

Аннотация

Цель. Оценить степень осведомленности представителей врачебного сообщества о возможностях и подходах к применению пробиотиков для профилактики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта в рутинной клинической практике.

Материалы и методы. С использованием метода Дельфи проведен анонимный опрос 35 ведущих экспертов в области гастроэнтерологии, терапии, педиатрии и клинической фармакологии.

Результаты. Опрошенные эксперты считают пробиотики эффективными и безопасными для лечения острой диареи и функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. Участники опроса также признали пробиотики эффективными в отношении профилактики антибиотик-ассоциированной диареи, а также согласились с утверждением о доказанной эффективности *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12. По мнению экспертов, обосновано раннее назначение пробиотиков с продолжением приема в течение 1–2 нед после завершения антибактериальной терапии.

Заключение. В ходе совета экспертов получен консенсус по вопросам эффективности и безопасности пробиотиков, важности оценки доказательной базы конкретного препарата, а также внимательной и взвешенной оценки качества биологически активной добавки с пробиотиками.

Ключевые слова: пробиотики, микробиом, микрофлора, желудочно-кишечный тракт, *Lactobacillus, Bifidobacterium*

Для цитирования: Горелов А.В., Ливзан М.А., Зырянов С.К., Бельмер С.В., Зольникова О.Ю., Захаренко С.М., Усенко Д.В., Довгань Е.В. Практические аспекты применения пробиотиков: исследование Дельфи. Терапевтический архив. 2024;96(12):1190–1197. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203102

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Горелов Александр Васильевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», проф. каф. детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: agorelov_05@mail.ru

✉**Aleksandr V. Gorelov.** E-mail: agorelov_05@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9257-0171

Ливзан Мария Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор, зав. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ, гл. внештат. специалист-терапевт Минздрава России по Сибирскому федеральному округу

Maria A. Livzan. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Зырянов Сергей Кенсаринович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, зам. глав. врача по терапии ГБУЗ «ГКБ №24», гл. внештат. специалист-эксперт по клинической фармакологии Росздравнадзора по Центральному федеральному округу

Sergey K. Zyryanov. ORCID: 0000-0002-6348-6867

Бельмер Сергей Викторович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной педиатрии №2 педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», сопредседатель Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов

Sergey V. Belmer. ORCID: 0000-0002-1228-443X

Зольникова Оксана Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), гл. внештат. гастроэнтеролог Центрального федерального округа

Oxana Yu. Zolnikova. ORCID: 0000-0002-6701-789X

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203102

ORIGINAL ARTICLE

Practical aspects of probiotics application: A Delphi study

Aleksandr V. Gorelov[✉1–3], Maria A. Livzan[4], Sergey K. Zyryanov[5,6], Sergey V. Belmer[7], Oxana Yu. Zolnikova[2], Sergey M. Zakharenko[8], Denis V. Usenko[1], Evgenii V. Dovgan[9]

[1]Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;
[2]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[3]Russian University of Medicine, Moscow, Russia;
[4]Omsk State Medical University, Omsk, Russia;
[5]Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;
[6]City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia;
[7]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[8]Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;
[9]Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the awareness of healthcare professionals on possibilities and approaches to probiotics use in prevention and treatment of gastrointestinal disease in routine practice.

Materials and methods. An anonymous survey of 35 leading experts in the field of gastroenterology, therapy, pediatrics and clinical pharmacology was conducted using the Delphi method.

Results. Experts consider probiotics effective and safe for acute diarrhea and functional gastrointestinal disorders treatment. Participants stated there are enough evidence that probiotics could be effective for prevention of antibiotic-associated diarrhea, including agreement with the statement that *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 effectiveness has been studied and is known for AAD indication. Early use of probiotics with extension for 1–2 weeks after the end of antibacterial treatment is considered rational.

Conclusion. During the Advisory board the consensus has been reached for matters of efficacy and safety of probiotics, along with importance of evidence evaluation of each medicine, as well as the need for careful and thorough assessment of quality for probiotic supplements.

Keywords: probiotics, microbiome, microflora, gastrointestinal tract, *Lactobacillus, Bifidobacterium*

For citation: Gorelov AV, Livzan MA, Zyryanov SK, Belmer SV, Zolnikova OYu, Zakharenko SM, Usenko DV, Dovgan EV. Practical aspects of probiotics application: A Delphi study. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1190–1197. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203102

Введение

Различные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляют одну из ведущих причин обращения за медицинской помощью мире. Так, в США за 12 мес примерно 16 млн человек обратились за медицинской помощью из-за боли в животе, 4 млн – в связи с диареей, а 3 млн – с жалобами на запор, тошноту и/или рвоту [1]. В связи с этим, помимо негативного влияния на здоровье людей, заболевания ЖКТ являются еще и серьезным бременем для системы здравоохранения в целом [2].

В настоящее время одним из методов лечения и профилактики целого ряда заболеваний ЖКТ является использование пробиотиков [3, 4]. Следует отметить, что пробиотические микроорганизмы обладают комплексом положительных эффектов на ЖКТ:

- восстанавливают нормальный состав микробиоты кишечника;
- уменьшают количество патогенных бактерий;
- укрепляют барьерную функцию слизистой оболочки и эпителиальных клеток кишечной стенки;
- оказывают противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты [5, 6].

Несмотря на большое количество публикаций, касающихся применения пробиотиков для профилактики и лечения различных заболеваний ЖКТ, у врачей практического здравоохранения остается ряд дискутабельных вопросов, на которые мы попытались ответить в рамках настоящего совета экспертов.

Данное исследование описывает результаты совета экспертов, направленного на изучение степени осведомленности представителей врачебного сообщества о возможностях и подходах к применению пробиотиков для профилактики и лечения заболеваний ЖКТ в рутинной клинической практике, с использованием методологии Дельфи.

Материалы и методы

Для проведения совета экспертов использован метод Дельфи, который представляет собой процесс получения единого мнения экспертов по каким-либо вопросам путем проведения анонимного анкетирования [7, 8].

Научный комитет состоял из 8 ведущих специалистов в области гастроэнтерологии, терапии, педиатрии, инфекционных болезней и клинической фармакологии.

Для проведения исследования методом Дельфи приглашены 35 ведущих экспертов Российской Федерации в области гастроэнтерологии, терапии, педиатрии, инфекционных болезней и клинической фармакологии.

Информация об авторах / Information about the authors

Захаренко Сергей Михайлович – канд. мед. наук, доц., зам. дир. ФГБУ ДНКЦИБ России — **Sergey M. Zakharenko.** ORCID: 0000-0001-8666-6118

Усенко Денис Валериевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. клинического отд. инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» — **Denis V. Usenko.** ORCID: 0000-0001-5232-7337

Довгань Евгений Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием клинической фармакологии ОГБУЗ СОКБ, гл. внештат. специалист – клинический фармаколог Смоленской области — **Evgenii V. Dovgan.** ORCID: 0000-0002-2655-6192

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203102

Рис. 1. **Схема проведения исследования.**

Fig. 1. **Study design schema.**

Вопросы совета экспертов

Научным комитетом разработаны и представлены экспертной группе 29 утверждений, затрагивающих 4 основные тематики:

1. Эффективность и безопасность пробиотиков в лечении и профилактике острой диареи (ОД) и функциональных расстройств ЖКТ.
2. Механизмы действия пробиотиков и роль доказательной медицины в их применении в клинической практике.
3. Место пробиотиков в профилактике и лечении нежелательных лекарственных реакций (НЛР), ассоциированных с антибактериальной терапией (АБТ).
4. Влияние статуса регистрации пробиотиков на их назначение специалистами в реальной клинической практике.

Опрос экспертов

Вопросы для получения экспертной оценки размещены на специализированной онлайн-платформе. Экспертам предложили оценить каждый из вопросов по шкале Ликерта, выбрав один из 3 вариантов: не согласен (1), частично согласен (2), полностью согласен (3).

Консенсусом считали ответ «полностью согласен» или «частично согласен» со стороны 75% опрошенных экспертов и более по каждому вопросу.

Подробная схема процедуры проведения исследования представлена на **рис. 1**.

Анализ результатов

Методология совета экспертов не предполагала наличия статистической гипотезы. Для анализа результатов опроса экспертов применены методы описательной статистики. Анализ и визуализация результатов проведены с использованием стандартного набора программных инструментов Microsoft Office. Ответы экспертов представлены в формате абсолютных значений с расчетом распределения пропорций (%) ответов, полученных по каждому утверждению.

Результаты

В экспертном совете приняли участие 35 экспертов, при этом на каждый вопрос получены ответы от 30–35 экспертов. По результатам голосования достигнут консенсус по всем 29 представленным вопросам. Распределение голосов экспертов по каждому вопросу в соответствии с блоками, описанными выше, представлено на **рис. 2–5**.

В отношении безопасности и эффективности пробиотиков в лечении ОД и функциональных расстройств ЖКТ согласие экспертов достигнуто по всем вопросам. Эксперты считают, что пробиотики эффективны для профилактики и лечения ОД вирусной и бактериальной этиологии (100% консенсус). Наряду с этим, по мнению экспертов, пробиотики эффективны в лечении функциональных расстройств ЖКТ (100%), также 100% опрошенных экспертов согласны с утверждением о том, что *«пробиотики обладают хорошей переносимостью и редко вызывают неблагоприятные побочные реакции»*.

Среди опрошенных экспертов 94% полностью или частично согласны с утверждением об эффективности пробиотиков для облегчения течения запоров у взрослых и подростков. Следует отметить, что все эксперты были полностью (71%) или частично (29%) согласны с тезисом о

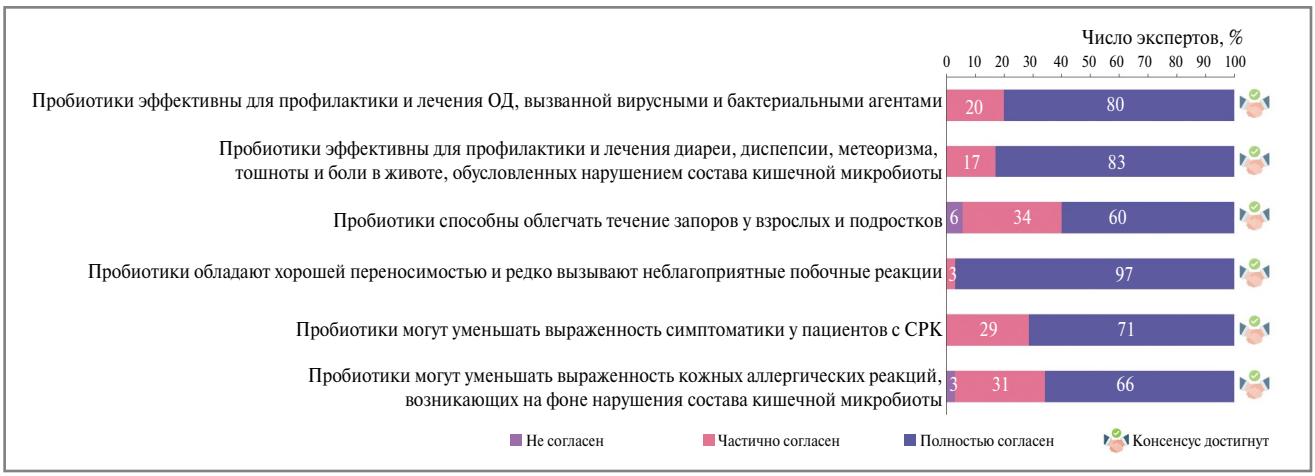


Рис. 2. **Степень согласия экспертов по вопросам, связанным с эффективностью и безопасностью пробиотиков в лечении и профилактике ОД и функциональных расстройств ЖКТ.**

Fig. 2. **Grade of expert agreement on questions related to efficacy and safety of probiotics in prevention and treatment of acute diarrhea and functional gastrointestinal disorders.**

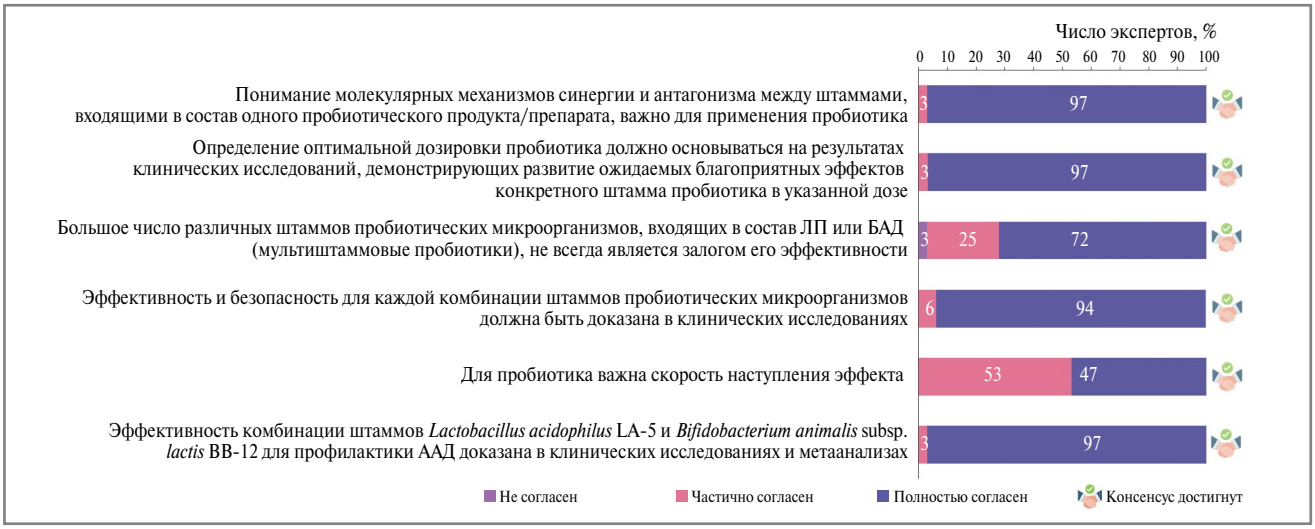


Рис. 3. **Степень согласия экспертов в вопросах механизмов действия и роли доказательной медицины в применении пробиотиков.**

Fig. 3. **Grade of expert agreement on questions related to probiotics mechanisms of action and role of evidence-based medicine in probiotics use.**

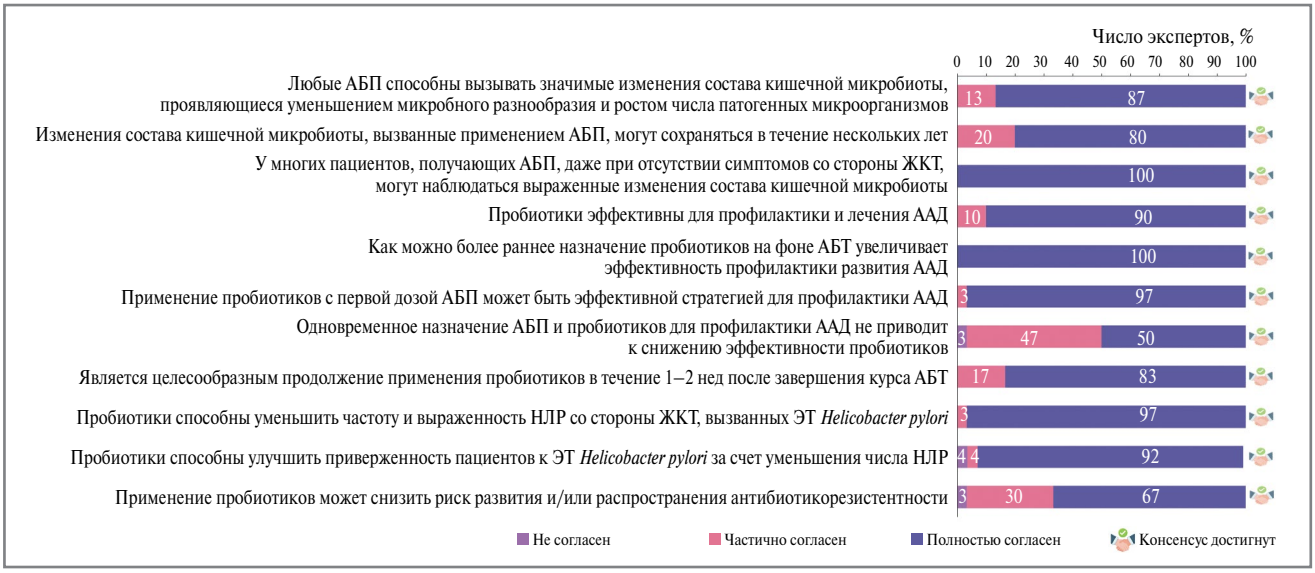


Рис. 4. **Степень согласия экспертов по вопросам применения пробиотиков для профилактики и лечения НЛР на фоне АБТ.**

Примечание. АБП – антибактериальный препарат.

Fig. 4. **Grade of expert agreement on questions related to probiotics use for prevention and treatment of adverse drug reaction during antibacterial treatment.**

способности пробиотиков уменьшать выраженность симптомов у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

Полностью или частично согласны с утверждением, что пробиотики эффективны для снижения выраженности кожных аллергических реакций, возникающих на фоне нарушения состава кишечной микробиоты, 97% экспертов.

При голосовании по вопросам, связанным с механизмами действия пробиотиков и влиянием доказательной медицины на использование пробиотиков в реальной клинической практике, согласие экспертов достигнуто по всем приведенным в данном разделе утверждениям.

Эксперты согласны с тем, что для практического применения пробиотиков важно понимать механизмы взаимодействия штаммов в составе многокомпонентных пробиотиков, наряду с этим необходимо проведение клинических исследований для оценки эффективности различных дозировок конкретных штаммов пробиотических микроорганизмов, включая многокомпонентные пробиотики. Кроме того, консенсус экспертов получен в отношении тезиса о том, что наличие в составе лекарственного препарата (ЛП) или биологически активных добавок (БАД) большого количество различных штаммов пробиотических микроорганизмов не всегда является залогом его эффективности.

Следует подчеркнуть, что 100% экспертов полностью или частично согласились с утверждением о доказанной эффективности комбинации штаммов *Lactobacillus*

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203102

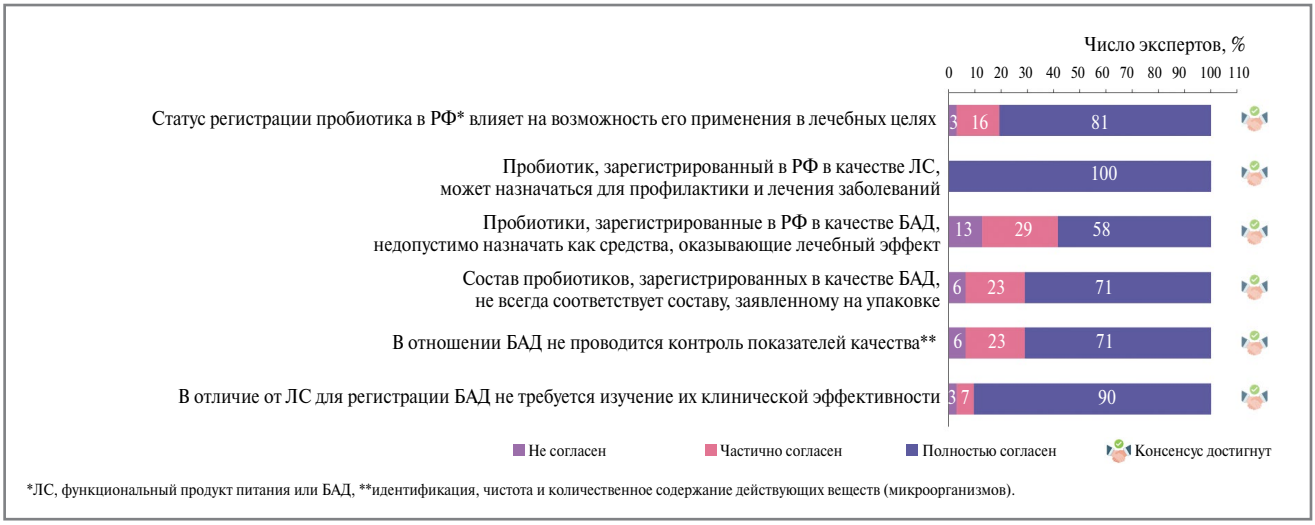


Рис. 5. **Степень согласия экспертов в вопросах роли статуса регистрации пробиотиков в рутинной практике.**

Fig. 5. **Grade of expert agreement on questions probiotics marketing authorization statis for use in routine practice.**

acidophilus LA-5 и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи (ААД).

В отношении использования пробиотиков для профилактики НЛР консенсус достигнут по всем 11 вопросам. Эксперты согласны с утверждениями о наличии риска ААД и бессимптомного нарушения состава кишечной микробиоты при использовании АБТ.

Все эксперты полностью или частично согласны с утверждением об эффективности пробиотиков для профилактики и лечения ААД. При этом 100% экспертов полностью согласны с утверждением о том, что как можно более раннее назначение пробиотика на фоне проведения АБТ повышает эффективность профилактики ААД.

Следует особо подчеркнуть, что 100% экспертов полностью или частично согласны с тем, что применение пробиотика с 1-й дозой антибиотика может быть эффективной стратегией профилактики ААД. Эксперты также считают целесообразным продолжать прием пробиотиков в течение 1–2 нед после завершения курса АБТ.

Важно отметить, что 97% экспертов полностью или частично согласны с тем, что применение пробиотиков на фоне АБТ не уменьшает их эффективность для профилактики ААД. Кроме того, 97% экспертов были полностью или частично согласны с утверждением о том, что применение пробиотиков может снизить риск развития и/или распространения антибиотикорезистентности.

Опрошенные эксперты считают, что при проведении эрадикационной терапии (ЭТ) *Helicobacter pylori* пробиотики могут уменьшить частоту и выраженность НЛР, что, в свою очередь, способно улучшить приверженность пациентов ЭТ.

Консенсус экспертов достигнут по 6 вопросам, связанным со статусом регистрации пробиотиков в России. Эксперты согласились с тем, что регуляторный статус пробиотика существенно влияет на возможность его применения в лечебных целях (97%), при этом все эксперты отметили, что зарегистрированный в качестве лекарственного средства (ЛС) пробиотик может быть использован в профилактике и лечении заболеваний (в рамках одобренных показаний). Среди экспертов 87% были полностью или частично согласны с утверждением о неприемлемости назначения пробиотиков, зарегистрированных в качестве БАД, для получения лечебного эффекта.

Подавляющее большинство экспертов согласились с утверждениями о возможном несоответствии состава БАД заявленному производителем, а также по связанному утверждению об отсутствии контроля качества БАД.

Обсуждение

Достигнутый в ходе проведения исследования консенсус указывает на наличие сложившегося единого мнения в экспертном сообществе в отношении преимуществ, недостатков и проблем применения пробиотиков в клинической практике.

В ходе опроса все эксперты согласились с тем, что пробиотики эффективны для лечения ОД и функциональных расстройств ЖКТ соответственно. Указанный тезис нашел подтверждение в ряде исследований и метаанализов. Например, в исследовании S. Collinson и соавт. (2020 г.) продемонстрирована эффективность пробиотиков для лечения ОД. Так, авторы выполнили метаанализ 82 исследований (n=12 127), который позволил установить, что при ОД пробиотики снижали ее длительность приблизительно на 1 сут. Однако следует отметить высокую гетерогенность результатов исследований, включенных в метаанализ [9].

R. Huang и соавт. (2021 г.) выполнили систематический обзор и метаанализ использования пробиотиков при ОД у детей (17 исследований, n=744). Авторы продемонстрировали, что использование пробиотиков снижало среднюю длительность диареи на 0,74 дня, а длительности госпитализации – на 0,6 дня [10].

S. Agah и соавт. (2020 г.) в метаанализе 6 исследований (n=422) показали, что пробиотики способны уменьшать выраженность симптомов функциональных расстройств ЖКТ [11]. Схожие данные были получены в систематическом обзоре J. Zhang и соавт. (2020 г.) [12] и работах отечественных ученых [13, 14].

Эксперты считают, что пробиотики обладают благоприятным профилем безопасности. Необходимо также отметить, что согласно регуляторным требованиям пробиотики не должны обладать вирулентным потенциалом [15]. Утверждение о благоприятном профиле безопасности пробиотиков подтверждается многочисленными обзорами

и анализами клинических исследований и наблюдений, согласно которым НЛР на фоне приема пробиотиков крайне редки [4, 15, 16], включая данные, полученные у иммунокомпрометированных пациентов с вирусом иммунодефицита человека [17, 18] и ослабленных новорожденных с очень низкой массой тела и некротизирующим энтероколитом [19]. Также стоит добавить, что ряду пробиотических микроорганизмов и целых семейств присвоен статус общепризнанно безопасных (generally recognized as safe – GRAS) субстанций [20, 21].

В обсуждении механизмов действия и роли доказательств эффективности для применения пробиотиков мнение экспертов согласуется с позицией Всемирной организации гастроэнтерологов (World Gastroenterology Organisation – WGO) [4]. Консенсус достигнут в вопросах, включающих важность оценки взаимодействия микроорганизмов в мультиштаммовых пробиотиках, а также оценки конкретных комбинаций и доз в рамках клинических исследований, учитывая возможное взаимодействие между штаммами.

Все эксперты считают доказанной эффективность *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 для профилактики ААД, что согласуется с данным клинических исследований и метаанализов. Так, А.В. Горелов и соавт. (2023 г.) выполнили метаанализ 7 исследований (*n*=1052) данной комбинации штаммов, в ходе которого установили снижение риска ААД на 46% при терапии пробиотиком с LA-5 и BB-12 [22].

В вопросах применения пробиотиков на фоне АБТ достигнут полный консенсус экспертов. Эксперты поддерживают позицию WGO в отношении эффективности пробиотиков для профилактики ААД [4]. Q. Guo и соавт. (2019 г.) в обзоре и метаанализе (33 публикации, *n*=6532) установили снижение риска ААД на 55% на фоне терапии пробиотиками у детей [23]. Позднее C. Goodman и соавт. (2021 г.) в метаанализе 42 исследований (*n*=11 305) выявили снижение риска ААД на 37% для пациентов, принимавших пробиотики [24]. L. Zhang и соавт. (2022 г.) установили снижение частоты ААД при использовании пробиотиков у пациентов 65 лет и старше, однако результаты исследований были неоднородными [25].

WGO не дает однозначных рекомендаций по подходам к назначению пробиотиков [4]. В ходе нашего опроса методом Дельфи эксперты согласились с целесообразностью раннего назначения пробиотиков (с 1-го дня АБТ) и продолжения приема в течение 1–2 нед после завершения курса лечения.

Эксперты также считают, что пробиотики могут улучшить переносимость ЭТ хеликобактерной инфекции и тем самым повысить приверженность пациентов лечению. Распространенные побочные эффекты антибиотиков, такие как диарея, тошнота и рвота, способствуют несоблюдению пациентом предписанного врачом режима приема препаратов [26]. Z. Yang и соавт. (2024 г.) провели обобщенный анализ 28 метаанализов (534 исследования) применения пробиотиков в составе ЭТ. Авторы установили, что пробиотики снижали риск нежелательных явлений на 46%, при этом повышая шанс успешной эрадикации на 10% [27]. А.В. Горелов и соавт. (2023 г.) в упомянутом ранее метаанализе выяснили, что применение комбинации пробиотиков LA-5 и BB-12 приводило к снижению риска нежелательных явлений на 70% с повышением вероятности эрадикации в 2,4 раза [22].

При обсуждении регуляторных аспектов пробиотиков консенсус достигнут по всем вопросам. Эксперты согласились с утверждениями о том, что статус регистрации пробиотика (ЛС или БАД) определяет возможности его применения в клинической практике. Следует особо подчеркнуть, что достигнут консенсус в отношении недопустимости назначения пробиотиков-БАД с лечебной целью. Однако известно, что для добавок с пробиотиками характерна широкая вариабельность состава [28].

В.А. Андреев и соавт. (2022 г.) отмечали, что для регистрации пробиотика как БАД в России необходима первичная оценка компонентов пробиотика, экспертиза документации и оформление свидетельства. При этом обязательная сертификация качества для БАД отсутствует. В то же время регистрация пробиотиков как ЛС предполагает как контроль качества и наличие доказательств эффективности, так и требования к производству, обороту и хранению, которые позволяют убедиться в сохранении качества препарата [29].

Заключение

В ходе совета экспертов, проведенного методом Дельфи при помощи анонимного опроса, установлено следующее:

- пробиотики являются эффективными и безопасными средствами для терапии ОД, функциональных расстройств ЖКТ, СРК;
- пробиотики снижают риск развития ААД и эффективны в ее лечении, в том числе при ААД на фоне эрадикации *Helicobacter pylori*;
- как можно более раннее назначение пробиотиков на фоне АБТ увеличивает эффективность профилактики ААД;
- наиболее эффективной стратегией профилактики ААД является применение пробиотиков одновременно с 1-й дозой антибиотика;
- эффективность пробиотиков не снижается при одновременном применении с антибиотиками;
- большое число различных штаммов пробиотических микроорганизмов, входящих в состав ЛП или БАД, не всегда является залогом его эффективности;
- эффективность и безопасность каждой комбинации штаммов пробиотиков должна быть доказана в клинических исследованиях;
- эффективность комбинации штаммов *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 для профилактики ААД (в том числе при ААД на фоне эрадикации *Helicobacter pylori*) доказана в клинических исследованиях и метаанализах;
- статус регистрации пробиотика (ЛП или БАД) влияет на возможность его применения в лечебных целях: БАД не должны использоваться с лечебной целью, они предназначены для обогащения пищи отдельными веществами.

Раскрытие интересов. Совет экспертов, включающий стартовое совещание Научного комитета и создание специализированной онлайн-платформы, был проведен Medical Adviser's Group при поддержке АО «Сандоз». Привлеченные эксперты не получали какого-либо вознаграждения за участие в онлайн-голосовании, голосование было анонимным, конфликт интересов отсутствует. Компания АО «Сандоз» не принимала участия в разработке, сборе, управлении, анализе и интерпретации данных голосования экспертов, подготовке рукописи.

Disclosure of interest. The Council of Experts, including the kick-off meeting of the Scientific Committee and the creation of a specialized online platform, was held by the Medical

Adviser's Group with the support of JSC Sandoz. The experts involved did not receive any remuneration for participating in anonymous online voting, and there was no conflict of interest. JSC Sandoz did not participate in the development, collection, management, analysis, and interpretation of expert voting data and manuscript preparation.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Разработка анкеты и составление рукописи выполнены Е.В. Довгань при поддержке Medical Adviser's Group (ООО «Сиарэй-Клаб»); проверка, критическая оценка и доработка рукописи – научным комитетом экспертного совета в следующем составе: А.В. Горелов, М.А. Ливзан, С.К. Зырянов, С.В. Бельмер, О.Ю. Зольникова, С.М. Захаренко, Д.В. Усенко, Е.В. Довгань. Все авторы рассмотрели и одобрили окончательный вариант рукописи в том виде, в котором он был представлен, и соглашаются нести ответственность за все аспекты работы. Создание онлайн-платформы, сбор, анализ и интерпретация данных осуществлены при поддержке Medical Adviser's Group.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. The questionnaire was developed, and the manuscript was written by E.V. Dovgan with the support of the Medical Adviser's Group (OOO "Siaray-Club"); the manuscript was verified, critically evaluated, and revised by the scientific committee of the expert council comprised as follows: A.V. Gorelov, M.A. Livzan, S.K. Zyryanov, S.V. Belmer, O.Yu. Zolnikova, S.M. Zakharenko, D.V. Usenko, E.V. Dovgan. All authors have reviewed and approved the final version of the manuscript as submitted and agree to be responsible for all aspects of the work. The creation of an online platform, as well as the collection, analysis, and interpretation of data, was carried out with the support of the Medical Adviser's Group.

Благодарность. Авторы выражают благодарность за их вклад в проведение опроса следующим экспертам: д-ру мед. наук И.А. Бавыкиной, д-ру мед. наук Е.В. Болотовой, д-ру мед. наук Г.Н. Бондарь, д-ру мед. наук М.С. Григорович, д-ру мед. наук М.К. Ермаковой, д-ру мед. наук К.Д. Ермоленко, д-ру мед. наук М.А. Качковскому, д-ру мед. наук В.В. Краснову, д-ру мед. наук М.Н. Репецкой, д-ру мед. наук А.В. Сафроненко, канд. мед. наук А.А. Аровой, канд. мед. наук М.К. Бехтеревой, канд. мед. наук Т.В. Калугиной, канд. мед. наук Т.А. Когут, канд. мед. наук М.Г. Лукашевич, канд. мед. наук Т.В. Михайловой, канд. мед. наук Г.Р. Сагитовой, канд. мед. наук В.В. Соколовской, канд. мед. наук Л.В. Ханиповой, канд. мед. наук В.В. Чикунову, А.В. Говорову, А.Ф. Киосову.

Acknowledgements. The authors express their gratitude for their contribution to the survey to the following experts: I.A. Bavykina, D. Sci. (Med.); E.V. Bolotova, D. Sci. (Med.); G.N. Bondar, D. Sci. (Med.); M.S. Grigorovich; D. Sci. (Med.); M.K. Ermakova, D. Sci. (Med.); K.D. Ermolenko, D. Sci. (Med.); M.A. Kachkovsky, D. Sci. (Med.); V.V. Krasnov, D. Sci. (Med.); M.N. Repetskaya, D. Sci. (Med.); A.V. Safronenko, D. Sci. (Med.); A.A. Arova, Cand. Sci. (Med.); M.K. Bekhtereva, Cand. Sci. (Med.); T.V. Kalugina, Cand. Sci. (Med.); T.A. Kogut, Cand. Sci. (Med.); M.G. Lukashevich, Cand. Sci. (Med.); T.V. Mikhailova, Cand. Sci. (Med.); G.R. Sagitova, Cand. Sci. (Med.); V.V. Sokolovskaya, Cand. Sci. (Med.); L.V. Khanipova, Cand. Sci. (Med.); V.V. Chikunov, Cand. Sci. (Med.); A.V. Govorov, A.F. Kiosov.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ААД – антибиотик-ассоциированная диарея
АБТ – антибактериальная терапия
БАД – биологически активная добавка
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЛП – лекарственный препарат
ЛС – лекарственное средство
НЛР – нежелательная лекарственная реакция
ОД – острая диарея
СРК – синдром раздраженного кишечника
ЭТ – эрадикационная терапия
WGO (World Gastroenterology Organisation) – Всемирная организация гастроэнтерологов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 Update. *Gastroenterology.* 2012;143(5):1179-87.e3. DOI:10.1053/j.gastro.2012.08.002
2. Buono JL, Carson RT, Flores NM. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Health Qual Life Outcomes.* 2017;15(1):35. DOI:10.1186/s12955-017-0611-2
3. Rau S, Gregg A, Yaceczko S, Limketkai B. Prebiotics and probiotics for gastrointestinal disorders. *Nutrients.* 2024;16(6):778. DOI:10.3390/nu16060778
4. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation. 2023. Available at: https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2023.pdf. Accessed: 09.09.2024.
5. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for gastrointestinal conditions: A summary of the evidence. *Am Fam Physician.* 2017;96(3):170-8. PMID:28762696
6. Parker EA, Roy T, D'Adamo CR, Wieland LS. Probiotics and gastrointestinal conditions: An Overview of evidence from the Cochrane collaboration. *Nutrition.* 2018;45:125-34.e11. DOI:10.1016/j.nut.2017.06.024
7. Nasa P, Jain R, Juneja D. Delphi methodology in healthcare research: How to decide its appropriateness. *World J Methodol.* 2021;11(4):116. DOI:10.5662/wjm.v11.i4.116
8. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ.* 1995;311(7001):376-80. DOI:10.1136/bmj.311.7001.376
9. Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Infectious Diseases Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12(12):CD003048. DOI:10.1002/14651858.CD003048.pub4
10. Huang R, Xing HY, Liu HJ, et al. Efficacy of probiotics in the treatment of acute diarrhea in children: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Transl Pediatr.* 2021;10(12):3248-60. DOI:10.21037/tp-21-511
11. Agah S, Akbari A, Heshmati J, et al. Systematic review with meta-analysis: Effects of probiotic supplementation on symptoms in functional dyspepsia. *J Function Foods.* 2020;68:103902. DOI:10.1016/j.jff.2020.103902
12. Zhang J, Wu HM, Wang X, et al. Efficacy of prebiotics and probiotics for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2020;99(7):e19107. DOI:10.1097/MD.0000000000019107

13. Соловьева О.И., Некрасова А.С., Топалова Ю.Г., и др. Пролонгированное назначение пробиотиков при синдроме раздраженного кишечника: осознанная необходимость. *Терапевтический архив.* 2023;95(8):679-85 [Solovyeva OI, Nekrasova AS, Topalova IG, et al. Long-term probiotic administration for irritable bowel syndrome: A legal need. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(8):679-85 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.08.202378
14. Халаиджева К.Н., Никитина Н.В., Астрашкова О.В., и др. Особенности влияния пробиотика, содержащего Lactobacillus и Bifidobacterium, на микробиоту кишечника и клинические симптомы синдрома раздраженного кишечника. *Терапевтический архив.* 2024;96(4):356-63 [Khalaidzheva KN, Nikitina NV, Astrashkova OV, et al. Features of the effect of a probiotic, containing Lactobacillus and Bifidobacterium on the intestinal microbiota and clinical symptoms of irritable bowel syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(4):356-63 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.04.202690
15. Snydman DR. The safety of probiotics. *Clin Inf Dis.* 2008;46(Suppl. 2):S104-11. DOI:10.1086/523331
16. Doron S, Snydman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Inf Dis.* 2015;60(Suppl. 2):S129-34. DOI:10.1093/cid/civ085
17. Heiser CR, Ernst JA, Barrett JT, et al. Probiotics, soluble fiber, and L-glutamine (GLN) reduce nelfinavir (NFV) or lopinavir/ritonavir (LPV/r)-related diarrhea. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic).* 2004;3(4):121-9. DOI:10.1177/154510970400300403
18. Alexis S, Hummelen R, Hekmat S, et al. Probiotic yogurt consumption is associated with an increase of CD4 count among people living with HIV/AIDS. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(9):e201-5. DOI:10.1097/MCG.0b013e3181d8fba8
19. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr.* 2005;147(2):192-6. DOI:10.1016/j.jpeds.2005.03.054
20. Salminen S. Demonstration of safety of probiotics – A review. *Int J Food Microbiol.* 1998;44(1-2):93-106. DOI:10.1016/S0168-1605(98)00128-7
21. Mattia A, Merker R. Regulation of probiotic substances as ingredients in foods: Premarket approval or "Generally Recognized as Safe" notification. *Clin Infect Dis.* 2008;46(s2):S115-8. DOI:10.1086/523329
22. Горелов А.В., Андреева И.В., Захаренко С.М., Синопальников А.И. Применение пробиотиков, содержащих комбинацию штаммов Lactobacillus acidophilus LA-5 и Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12: метаанализ эффективности для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи и в схемах эрадикационной терапии Helicobacter pylori. *Терапия.* 2023;10:74-82 [Gorelov AV, Andreeva IV, Zakharenko SM, Sinopalnikov AI. The use of probiotics containing a combination of Lactobacillus acidophilus LA-5 and Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 strains: Meta-analysis of efficacy in the prevention of antibiotic-associated diarrhea and in Helicobacter pylori eradication therapy. *Therapy.* 2023;10:74-82 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2023.10.74-82
23. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane IBD Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4(4):CD004827. DOI:10.1002/14651858.CD004827.pub5
24. Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021;11(8):e043054. DOI:10.1136/bmjopen-2020-043054
25. Zhang L, Zeng X, Guo D, et al. Early use of probiotics might prevent antibiotic-associated diarrhea in elderly (>65 years): A systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics.* 2022;22(1):562. DOI:10.1186/s12877-022-03257-3
26. Dascălu RI, Bolocan A, Păduaru DN, et al. Multidrug resistance in Helicobacter pylori infection. *Front Microbiol.* 2023;14:1128497. DOI:10.3389/fmicb.2023.1128497
27. Yang Z, Zhou Y, Han Z, et al. The effects of probiotics supplementation on Helicobacter pylori standard treatment: An umbrella review of systematic reviews with meta-analyses. *Sci Rep.* 2024;14(1):10069. DOI:10.1038/s41598-024-59399-4
28. Zavišić G, Popović M, Stojkov S, et al. Antibiotic resistance and probiotics: Knowledge gaps, market overview and preliminary screening. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(8):1281. DOI:10.3390/antibiotics12081281
29. Андреев В.А., Стецюк О.У., Андреева И.В. Пробиотики: нерешенные вопросы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2022;24(4):345-60 [Andreev VA, Stetsiouk OU, Andreeva IV. Probiotics: Controversial issues. *CMAC.* 2022;24(4):345-60 (in Russian)]. DOI:10.36488/cmac.2022.4.345-360

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.12.2024

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203104

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Неалкогольная жировая болезнь печени и нарушение когнитивных функций

Е.В. Онучина✉[1], Б.Б. Дамбаева[1], А.Г. Глазунова[2], А.Х. Михайлова[3], Е.М. Воробьева[3], Е.И. Сошина[4], Н.В. Ефременко[5]

[1]Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия;
[2]ОГАУЗ «Иркутская медико-санитарная часть №2», Иркутск, Россия;
[3]Клиника «Эксперт», Иркутск, Россия;
[4]Клиника «Сибирское здоровье», Иркутск, Россия;
[5]ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница №8», Иркутск, Россия

Аннотация

Цель. В рамках проспективного наблюдательного открытого несравнительного исследования в реальной клинической практике на фоне достигнутой модификации образа жизни (ОЖ) оценить эффективность перорального приема оригинального адеметионина (препарата Гептрал) в дозе 1500 мг/сут у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на стадии стеатоза и когнитивными нарушениями.

Материалы и методы. С применением рутинных методов обследованы 30 пациентов с НАЖБП и когнитивными нарушениями. НАЖБП диагностировали в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России. Все больные соответствовали критериям метаболически ассоциированной ЖБП. Когнитивные функции определяли, применяя Монреальскую шкалу когнитивной оценки. После отбора пациентам рекомендовали модификацию питания и физической активности в комбинации с пероральным приемом оригинального адеметионина в дозе 1500 мг/сут. Длительность исследования составила 6 мес.

Результаты. Пероральный прием оригинального адеметионина в течение 6 мес на фоне модификации ОЖ улучшил когнитивные функции с увеличением балла Монреальской шкалы когнитивной оценки с 19,1 (16,3–20,1) до 27,6 (25,1–29,0); p=0,001. Кроме того, в ходе исследования установлено снижение выраженности стеатоза по показателям индекса стеатоза печени FLI (Fatty Liver Index) и количественного ультразвукового исследования. Дополнительно выявлено снижение баллов по шкале оценки усталости FAS (Fatigue Assessment Scale) с 34 [25–39] до 19 [16–27]; p=0,000002, а также 10-летнего фатального и нефатального сердечно-сосудистого риска по шкале оценки сердечно-сосудистого риска SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) с 34 [15–44] до 9 [7–13]; p=0,000002.

Заключение. Оригинальный адеметионин как мультитаргетный препарат при НАЖБП может быть полезен в отношении улучшения когнитивных функций, роста приверженности к модификации ОЖ, повышения качества и продолжительности жизни.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, когнитивные нарушения, адеметионин

Для цитирования: Онучина Е.В., Дамбаева Б.Б., Глазунова А.Г., Михайлова А.Х., Воробьева Е.М., Сошина Е.И., Ефременко Н.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и нарушение когнитивных функций. Терапевтический архив. 2024;96(12):1198–1205.
DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203104

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Когнитивные расстройства – субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций (внимания, памяти, речи, праксиса, гнозиса, управляющих функций) по сравнению с исходным индивидуальным и образовательными уровнями вследствие заболеваний головного мозга (ГМ) и нарушения его функции различной этиологии, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, социальной и бытовой деятельности. Когнитивные расстройства – это группа состояний, возникающих при различных неврологических, соматических и психических заболеваниях [1]. Проблема недементных когнитивных нарушений (КН) становится актуальной у людей, начиная с предпенсионного возраста. В России у лиц 55–64 лет частота КН достигает 36,8–44,8% [2]. Заболеваемость и распространенность недементных КН резко возросли в последние десятилетия [3]. Среди причинных факторов, включая их эпидемический рост, следует назвать неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) / метаболически ассоциированную ЖБП (МАЖБП) [4].

Среди пациентов с НАЖБП, средний возраст которых составил 50,4 года (SD 14,4), обнаружены изменения ин-

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Онучина Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: elonu@mail.ru

✉**Elena V. Onuchina.** E-mail: elonu@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1954-6639

Дамбаева Баирма Баировна – ассистент каф. терапии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

Bairma B. Dambaeva. ORCID: 0009-0008-7667-6548

Глазунова Анна Геннадьевна – врач-гастроэнтеролог ОГАУЗ «Иркутская МСЧ №2»

Anna G. Glazunova

Михайлова Аюна Хабинична – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог Клиники «Эксперт»

Ayuna Kh. Mikhailova

Воробьева Елена Михайловна – врач-терапевт Клиники «Эксперт»

Elena M. Vorobyova

Сошина Елена Игоревна – врач-терапевт Клиники «Сибирское здоровье»

Elena I. Soshina

Ефременко Наталья Владимировна – врач-гастроэнтеролог ОГАУЗ «Иркутская ГКБ №8»

Natalya V. Efremenko

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203104

ORIGINAL ARTICLE

Non-alcoholic fatty liver disease and cognitive impairment

Elena V. Onuchina✉[1], Bairma B. Dambaeva[1], Anna G. Glazunova[2], Ayuna Kh. Mikhailova[3], Elena M. Vorobyova[3], Elena I. Soshina[4], Natalya V. Efremenko[5]

[1]Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia;
[2]Irkutsk Medical and Sanitary Unit №2, Irkutsk, Russia;
[3]Clinic "Expert", Irkutsk, Russia;
[4]Clinic "Siberian Health", Irkutsk, Russia;
[5]Irkutsk City Clinical Hospital №8, Irkutsk, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy of oral administration of the original ademetionine (Geptral) at a dose of 1500 mg/s in patients with NAFLD at the steatosis stage and cognitive impairment within the framework of a prospective observational open non-comparative study in real clinical practice against the background of achieved lifestyle modification.

Materials and methods. Thirty patients with NAFLD and cognitive impairment were examined using routine methods examination. NAFLD was diagnosed in accordance with the clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. All patients met the criteria for MAFLD. Cognitive functions were assessed using the Montreal Cognitive Assessment Scale. After selection, patients were recommended dietary and physical activity modification in combination with oral administration of the original ademetionine at a dose of 1500 mg/day. The duration of the study was 6 months.

Results. Oral administration of the original ademetionine for 6 months against the background of lifestyle modification improved cognitive functions with an increase in the Montreal Cognitive Assessment Scale score from 19.1 (16.3–20.1) to 27.6 (25.1–29.0; p=0.001). In addition, the study found a decrease in the severity of steatosis according to the FLI index and quantitative ultrasound. Additionally, a decrease in the Fatigue Assessment Scale (FAS) scores from 34 [25–39] to 19 [16–27]; p=0.000002, and 10-year fatal and non-fatal cardiovascular risk according to the SCORE2 scale from 34 [15–44] to 9 [7–13]; p=0.000002, was revealed.

Conclusion. The original ademetionine as a multitarget drug for NAFLD may be useful in terms of improving cognitive functions, increasing adherence to lifestyle modification, and improving its quality and duration.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, cognitive impairment, S-adenosylmethionine
For citation: Onuchina EV, Dambaeva BB, Glazunova AG, Mikhailova AKh, Vorobyova EM, Soshina EI, Efremenko NV. Non-alcoholic fatty liver disease and cognitive impairment. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1198–1205. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203104

декса когнитивных изменений (Cognitive Change Index) у 41%, Монреальской шкалы когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) – у 32%, теста на ингибиторный контроль и внимание Фланкера (Flanker Inhibitory Control и Attention Test) – у 24%, 8-пунктового интервью для дифференциации старения и деменции (Eight-Item Informant Interview to Differentiate Aging and Dementia Questionnaire) – у 13%, минимального теста на печеночную энцефалопатию (Minimal Hepatic Encephalopathy Test) – у 12% [5].

В проспективном продольном когортном исследовании среди 30 239 взрослых в возрасте ≥45 лет за 3,4 года наблюдения с использованием 4 вариантов тестов выявили 495 новых случаев КН. Из них в 219 диагностировали НАЖБП. НАЖБП ассоциировалась с относительным риском 2,01 (95% доверительный интервал 1,42–2,85) возникновения КН. Связь была наибольшей у лиц в возрасте до 65 лет, при этом относительный риск достигал 2,95 (95% доверительный интервал 1,05–8,34) с поправкой на сердечно-сосудистые и метаболические факторы риска [6].

Систематический обзор (СО) 11 исследований с участием 7978 больных НАЖБП установил нарушение когнитивных функций в 3 областях: «общее познание», «умственная скорость, внимание и психомоторная скорость», «идеи, абстракция, образное творчество и умственная гибкость» [7].

В выводах другого СО 29 исследований главными областями когнитивного дисфункционирования при НАЖБП определены нарушения процессов, связанных со способностью начинать и поддерживать изменения образа жизни (ОЖ) [8].

К ключевым механизмам когнитивных дисфункций при НАЖБП относят нейродегенерацию, нейровоспаление, оксидативный стресс (ОС) и изменение уровня нейротрансмиттеров. Часть механизмов может быть усугублена коморбидными состояниями, ассоциированными с ожирением, инсулинорезистентностью, сосудистыми нарушениями и синдромом обструктивного апноэ сна [9].

Z. Mao и соавт. (2024 г.), изучавшие причинно-следственное влияние НАЖБП на кортикальную структуру с помощью bidirectional two-sample mendelian randomization analysis, на основе анализа генетических данных 778 614 европейцев из 4 исследований НАЖБП, сканов магнитно-резонансной томографии брюшной полости 32 860 участников UK Biobank и данных консорциума ENIGMA, включающего 51 665 пациентов, выделили потенциальные ассоциации при глобальном взвешивании, связывающие НАЖБП с уменьшением площади поверхности parahippocampal gyrus и уменьшением толщины кортикальной ткани в caudal middle frontal, cuneus, lingual и parstriangularis regions. Согласно многофакторному анализу влияние НАЖБП на ТН lingual и parstriangularis regions не зависело от индекса массы тела (ИМТ), гиперлипидемии и сахарного диабета (СД) [10].

P. Yilmaz и соавт. (2023 г.) в рамках популяционного Роттердамского исследования у 3493 лиц с фенотипами МАЖБП/НАЖБП средним возрастом 69±9 лет, из них 56% женщин, не страдавших деменцией и не перенесших инсульт, оценили сывороточные и визуальные показатели печени (путем проведения трансабдоминального ультразвукового исследования – ТА УЗИ, УЗИ эластографии), с помощью магнитно-резонансной томографии ГМ – маркеры визуализации заболеваний мелких сосудов ГМ, нейродегенерации, мозговой кровоток (CBF) и перфузию мозга (BP). Стеатоз печени (СП), фиброз печени (ФП), повышенный уровень γ-глутамилтрансферазы (ГГТ) в сыворотке крови были самостоятельно ассоциированы со структурными и гемодинамическими изменениями ГМ [11].

K. Shu и соавт. (2023 г.) определили нейронную активность мозга и функциональную сеть связей у пациентов

мужского пола с НАЖБП доцирротических стадий. По сравнению с контролем у пациентов с НАЖБП наблюдали повышенную региональную однородность (ReHo) в opercular part of the right inferior frontal gyrus (IFGoperc), сниженную региональную однородность в right middle frontal gyrus (MFG) и left superior parietal gyrus (SPG), а также повышенную функциональную связность между этими регионами (right IFGoperc, right MFG, left SPG) и узлами сети режима по умолчанию (nodes of the default mode network, DMN), такими как left supramarginal, left median cingulate и paracingulate gyri, left precuneus, orbital part of left medial frontal gyrus и bilateral posterior cingulate gyrus. Кроме того, обнаружены значительные положительные корреляции между результатами теста на рисование часов у пациентов с НАЖБП и измененной ReHo в префронтальной коре (right IFGoperc и right MFG) [12].

K. Kjærgaard и соавт. (2024 г.) представили экспериментальное доказательство участия системного и нейровоспаления в когнитивной дисфункции при МАЖБП. Так, 20 самцов крыс Sprague Dawley рандомизировали на диету с высоким содержанием жиров/холестерина (HFHC) и стандартную диету. 16-недельная диета HFHC инициировала МАЖБП с обширным стеатозом и дольковым воспалением без ФП, с последовательным увеличением уровня системных провоспалительных цитокинов. В префронтальной коре ГМ наблюдали 19% увеличение активации микроглии, подтвержденное иммуногистохимией Iba1 (p=0,03) и авторадиографией 3H-PK11195 (p<0,01). Синаптическая плотность, оцененная авторадиографией 3H-UCB-J, была снижена до 92% (p<0,01). Животные с МАЖБП проявили нарушение памяти на ранее встречаемые объекты в тесте распознавания новых объектов (p=0,047) и депрессивное поведение, о чем свидетельствовали увеличение времени неподвижности (p<0,01) и сокращение времени плавания (p=0,03) в тесте принудительного плавания. Авторы резюмировали, что экспериментальная нефибротическая МАЖБП характеризуется КН, связанными с воспалительными процессами не только в печени, но и в нервной системе [13].

Исследование R. Custodio и соавт. (2023 г.) было направлено на выявление влияния МАЖБП на гистологию мозга, уровень нейротрансмиттеров и когнитивные функции. Мышей, которых в течение 48 нед кормили стандартной (SD) или западной (WD) диетой, оценивали с помощью поведенческих тестов, после чего их умерщвляли и проводили анализ оси «печень – мозг», включая гистопатологию, иммуногистохимию и биохимические анализы. Морфологический анализ печени показал признаки накопления липидных капель, воспаление и фиброз у мышей, получавших WD, сопровождавшиеся повышением активности трансаминаз и щелочной фосфатазы (ЩФ), увеличением концентрации провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α, интерлейкина-10 и 12) в плазме крови. Астроглиоз и микроглиоз в гиппокампе мозга мышей WD указывали на нейровоспаление. Анализ уровня нейротрансмиттеров и модуляторов, включая дофамин, серотонин, γ-аминомасляную кислоту, глутамат и ацетилхолин, показал региональную дисрегуляцию в мозге мышей, получавших WD. WD неселективно увеличивала уровни нейротрансмиттеров/модуляторов в коре (кроме ацетилхолина) и одновременно снижала уровни дофамина в гиппокампе и полосатом теле. Дофамин является как возбуждающим, так и ингибирующим нейротрансмиттером и нейромодулятором, участвующим в системах обучения, познания и мотивации/вознаграждения. При дефиците дофамина в указанных областях сообщается о медленных, нескоординированных движениях и нарушении познания. У мышей, получавших WD, было снижено внимание, а также наблюдались нарушения двигательной активности и равновесия, повышенная тревожность и стереотипное поведение реакции подергивания головы [14].

Хронические заболевания печени, включая НАЖБП, тесно связаны с глубокими изменениями в метаболизме метионина и глутатиона [15].

S-аденозилметионин (SAMe) представляет собой плейотропный эндогенный метаболит, действующий как косубстрат в реакциях трансметилирования, транссульфирования и аминопропилирования [16]. Известно, что функциями эндогенного адеметионина в условиях избыточного накопления жирных кислот в гепатоцитах при НАЖБП являются усиление их бета-окисления, элиминации триглицеридов (ТГ) вместе с липопротеинами очень низкой плотности и образование глутатиона [17].

S. Kalhan и соавт. (2011 г.) у пациентов с подтвержденным биопсией неалкогольным стеатогепатитом (СГ) выявили значительное падение скорости трансметилирования метионина и реметилирования гомоцистеина по сравнению с контрольной группой. Возможными механизмами снижения синтеза эндогенного адеметионина авторы посчитали аттенуацию активности метионинаденозилтрансферразы и снижение доступности аденозинтрифосфата в условиях ОС и митохондриальной дисфункции в гепатоцитах [18]. Перепроизводство активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов при НАЖБП сопровождается нарушением внутриклеточного гомеостаза глутатиона. В исследовании M. Irie и соавт. (2016 г.) сывороточный уровень глутатиона был снижен у больных НАЖБП, с максимумом на стадии СГ против стеатоза [19].

Понимание значение адеметионина для индукции и прогрессии НАЖБП привело к предположениям о его терапевтической роли. Адеметионин широко апробирован в экспериментальных и клинических исследованиях и определен как препарат выбора для лечения пациентов с НАЖБП в клинических рекомендациях группы профессиональных сообществ [20]. Большой интерес вызывает применение экзогенного адеметионина при КН, ассоциированных с НАЖБП.

Цель исследования – анализ эффективности перорального приема оригинального адеметионина (препарата Гептрал) на фоне достигнутой модификации ОЖ у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза и КН.

Задачи исследования:

1) оценка динамики антропометрических данных;
2) выявление изменений лабораторных и инструментальных показателей;
3) отслеживание динамики балла по шкале MoCA;
4) установление изменений уровня баллов по шкале оценки усталости Fatigue Assessment Scale (FAS) и шкале оценки сердечно-сосудистого риска Systematic Coronary Risk Estimation 2 (SCORE2).

Материалы и методы

Дизайн работы соответствовал проспективному наблюдательному открытому несравнительному исследованию с 2 этапами. I этап – включение в исследование (в соответствии с критериями включения и невключения), а также дополнительная оценка балла по шкале FAS с пограничным значением 21 балл и оценкой по шкале SCORE2 – шкале прогнозирования 10-летнего фатального и нефатального сердечно-сосудистого риска (ССР) у лиц

40–69 лет. II этап – динамическое наблюдение за участниками с оценкой регистрируемых показателей и удовлетворенности лечением через 6 мес.

Критерии включения в исследование: наличие информированного добровольного согласия, возраст больных – 18–65 лет, наличие верифицированного диагноза НАЖБП, НАЖБП на стадии СП; исходный балл по шкале МоСА<26; отсутствие приверженности модификации ОЖ и медикаментозному лечению до включения в исследование, согласие на модификацию ОЖ и медикаментозное лечение после включения в исследование.

Критерии невключения в исследование: отказ от участия в исследовании; возраст младше 18 и старше 65 лет; НАЖБП на стадии СГ, ФП и цирроза печени; другие острые и хронические заболевания печени, исходный балл по шкале МоСА от 26 и более; перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; деменция; психические заболевания; СД 1 и 2-го типа; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные болезни; хроническая сердечная недостаточность; хроническая болезнь почек; другие хронические неинфекционные и инфекционные заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации; онкологические заболевания.

После получения добровольного информированного согласия на медицинское исследование в соответствии с Хельсинской декларацией (1989 г.) в исследование включены 32 последовательных амбулаторных больных НАЖБП с КН. Пациентов обследовали с применением рутинных методов расспроса, физикального, лабораторного и инструментального обследования. НАЖБП диагностировали в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России [20]. Все пациенты соответствовали критериям МАЖБП [21]. Предварительно наличие стеатоза определяли с использованием индекса стеатоза печени Fatty Liver Index (FLI). Инструментальное подтверждение и оценку выраженности стеатоза проводили путем УЗИ печени с оценкой размеров, эхогенности, визуализации печеночных сосудов и диафрагмы по методике S. Saadeh и соавт. (2002 г.) [22]. СГ верифицировали по суррогатным маркерам (уровню аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, ГГТ, ЩФ, С-реактивного белка). Наличие и выраженность ФП определяли, применяя непатентованные индексы FIB-4, NAFLD fibrosis score и УЗИ эластографию сдвиговой волной. Нейропсихологическое тестирование проводили путем оценки когнитивных функций с применением шкалы МоСА с пограничным значением 26 баллов. Шкалу МоСА относят к основным нейропсихологическим методикам, используемым в диагностике когнитивных расстройств [1, 23]. Шкала оценивает различные когнитивные сферы: внимание, концентрацию, управляющие функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Синдром усталости оценивали по шкале FAS с пограничным значением более/равным 22 [24], градацию 10-летнего риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий – по шкале SCORE2 [25], включающей показатели возраста, пола, табакокурения, уровня артериального давления и холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности (ХС-неЛВП). После отбора пациентам была рекомендована модификация питания и физической активности в комбинации с пероральным приемом оригинального адеметионина (препарата Гептрал) в дозе 1500 мг/сут. Адеметионин определен для лечения пациентов с НАЖБП в клинических рекомендациях Минздрава Росси [20]. Адеметионин согласно инструкции по медицинскому применению показан для лечения НАЖБП. Длительность приема адеметионина составила 6 мес. Ежемесячно путем телефонного опроса производили контроль соблюдения рекомендаций по диете, физической активности, приему адеметионина, уточная возможное появление нежелательных явлений (НЯ). Через 6 мес на II этапе произвели оценку регистрируемых показателей, а также оценку удовлетворенности лечением по 6-балльной шкале Лайкерта, используя следующие градации: очень плохо, плохо, скорее плохо, скорее хорошо, хорошо, очень хорошо. Завершили исследование 30 пациентов. По субъективным причинам из исследования выбыли 2 человека.

Статистическую обработку полученных данных выполнили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft, США). Данные представили в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (*Me* [*Q*25–*Q*75]). Различия между группами до и после лечения оценивали с помощью W-критерия Вилкоксона. Пороговый уровень значимости приняли равным $p<0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 59,5 (51,8–64,7) года, из них женщин – 70%. Исследуемая группа была представлена лицами с избыточной МТ и ожирением 1-й степени. Средний ИМТ соответствовал 28,9 (26,4–34,2) кг/м^2. Абдоминальный тип ожирения (окружность талии – ОТ>80 см у женщин и >94 см у мужчин) выявлен у 100% пациентов. Все больные имели признаки СП (FLI>60 и, как минимум, увеличение эхогенности печени по сравнению с почками/диффузную гиперэхогенность печени по данным ТА УЗИ). Уровень аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, ГГТ, ЩФ, С-реактивного белка не превышал референтных значений. ФП по данным индексов FIB-4, NAFLD fibrosis score и ультразвуковой эластографии сдвиговой волны отсутствовал. Нарушения углеводного обмена (предиабет и СД 2-го типа), а также верифицированные заболевания сердечно-сосудистой системы и хроническая болезнь почек в исследуемой группе исходно и при динамическом наблюдении отсутствовали. Между тем все пациенты имели нарушения липидного обмена, не контролируемые гиполипидемической терапией, 53,3% были курящими. Средний исходный балл по шкале МоСА составил 19,1 (16,3–20,1), с наиболее низкими показателями методик, оценивающих зрительно-конструктивные/исполнительные навыки, память, внимание, абстракцию и отсроченное воспроизведение.

На фоне модификации ОЖ (коррекции диеты с увеличением аэробной физической нагрузки) и терапии оригинальным адеметионином (препаратом Гептрал) в дозе 1500 мг/сут *per os* через 6 мес зарегистрированы изменения, отраженные в **табл. 1**. В период проведения наблюдения в течение 6 мес НЯ не выявлено.

Обсуждение

Одним из важных результатов нашего исследования стало установление влияния на когнитивные функции адеметионина, назначенного в рутинной клинической практике в соответствии с клиническими рекомендациями и инструкцией по медицинскому применению на фоне модификации ОЖ. S-аденозилметионин (SAMe) оказывает воздействие на функцию центральной нервной системы (ЦНС), перенося метильную группу (-CH3) на разнообразные субстраты, включая нуклеиновые кислоты, белок, фосфолипиды и моноаминовые нейротрансмиттеры, в том числе дофамин, серотонин, норадреналин [26]. Кроме того,

 https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203104

Таблица 1. **Данные антропометрии, лабораторного и инструментального обследования с оценкой баллов по шкалам MoCA, FAS, SCORE2 исходно и через 6 мес**

Table 1. **Anthropometric data, laboratory and instrumental examination with scoring on scales MoCA, FAS, SCORE2 at baseline and after 6 months**

Показатели	Единица измерения	Исходно*	Через 6 мес*	*p***
ОТ	см	102,5(97–108)	95 (89–104)	<0,001
ИМТ	кг/м^2	28,9 (26,4–34,2)	26,1 (24,5–29,1)	<0,001
ОХ	ммоль/л	6,65 (5,4–7,3)	5,4 (3,9–5,8)	<0,001
ХС-неЛВП	ммоль/л	4,6 (3,9–5,1)	3,9 (2,7–4,0)	<0,001
ТГ	ммоль/л	2,1 (1,6–2,3)	1,8 (1,5–1,9)	<0,001
Гликированный гемоглобин	%	5,7 (5,5–5,8)	5,5 (5,1–5,7)	<0,001
Индекс FLI	баллы	74 (65–88)	59 (55–64)	<0,001
Степень СП по данным ТА УЗИ органов брюшной полости	степень	1,5 (1–3)	1,0 (1–2)	0,0033
Шкала MoCA	баллы	19,1 (16,3–20,1)	27,6 (25,1–29,0)	0,001
Шкала FAS	баллы	34 (25–39)	19 (16–27)	<0,001
Оценка ССР по шкале SCORE2	баллы	34 (15–44)	9 (7–13)	<0,001

*Медиана, нижний и верхний квартили (*Me* [*Q*25–*Q*75]); **по W-критерию Вилкоксона.

адеметионин является универсальным донором реакций метилирования, таких как метилирование гистонов и ДНК, 2 эпигенетических механизмов, которые считаются мостом между эффектами факторов окружающей среды, например такими как питание, и генетическим фенотипом. S-аденозилметионин (SAMe) как модулятор метилома относят к нейропротекторам [27].

M. Becker и соавт. (2023 г.) оценили эффекты пренатального введения SAMe на дофаминергический, серотонинергический и норадренергический метаболизм и активность родственных генов в гиппокампе во взрослом возрасте у мышей Sub по сравнению с контрольными мышами, которым вводили физиологический раствор. SAMe повышал концентрацию серотонина в гиппокампе как у самцов, так и у самок мышей, а также уменьшал уровень метаболита дофамина у самок. Несколько изменений в экспрессии генов, связанных с метаболизмом моноаминов, также индуцировались пренатальным введением SAMe [28].

Лечение SAMe (0,1 г/кг пищи) у пожилых тучных мышей снизило уровень глюкозы натощак, повысило уровень глутатиона в печени, увеличило мРНК трансформирующего фактора роста b-1, необходимого для созревания микроглии, улучшило морфологию микроглии гиппокампа [29].

Y. Zhao и соавт. (2022 г.) провели СО с метаанализом 30 экспериментальных исследований для оценки связи между добавлением в пищу SAMe и улучшением когнитивных функций. Авторы указали, что тест с лабиринтом Morriswater maze test (p=0,005), использованный для оценки когнитивного уровня, показал улучшение пространственного обучения и памяти у животных, получавших SAMe [30].

Согласно СО применения адеметионина для лечения психоневрологических состояний и заболеваний из 132 исследований (115 – клинические, 17 – доклинические) обнаружены многообещающие, но пока ограниченные доказательства эффективности и безопасности в поддержку использования адеметионина в качестве монотерапии и в качестве дополнения к другим антидепрессантам при лечении большого депрессивного расстройства. Некоторые данные свидетельствовали о том, что адеметионин может улучшать симптомы при определенных нейрокогнитивных, наркотических и психотических расстройствах. Авторы сформулировали вывод о том, что адеметионин является многообещающим средством для лечения множества нейропсихиатрических состояний [31].

Дополнительные результаты нашего проспективного наблюдения показали, что пероральный прием оригинального адеметионина в течение 6 мес на фоне модификации ОЖ снизил ИМТ, ОТ, выраженность СП, продемонстрировал гиполипидемический эффект без фонового приема гиполипидемических препаратов, уменьшил ССР, положительно влиял на синдром усталости. Снижение ИМТ, ОТ, выраженности СП и гиполипидемический эффект адеметионина зарегистрированы в предшествующих экспериментальных и клинических работах. Так, в исследовании А.Ю. Барановского и соавт. (2010 г.) [32] 84 пациентов с неалкогольным СГ распределили на 3 группы. Больные 1 и 2-й групп получали адеметионин перорально в течение 4 мес в дозах 1200 и 800 мг/сут соответственно. Лица 3-й группы не получали препарат. Всем больным давали диетические рекомендации, направленные на снижение МТ. У пациентов обеих групп вмешательства уже через 1 мес снизился уровень общего холестерина (ОХ) в крови, а к концу курса лечения снижение уровня ОХ достигло достоверных значений. В 1 и 2-й группах через 4 мес приема адеметионина отмечена тенденция к уменьшению УЗ-степени СП, установлено статистически значимое снижение ИМТ (-0,8 кг/м^2) и ОТ (-2 см – у женщин, -4 см – у мужчин). Авторы объяснили динамику антропометрических показателей антидепрессивным эффектом препарата, облегчающим соблюдение ограничительных диетических рекомендаций. Все данные были стабильными и спустя 2 мес после завершения лечения. На фоне 8 нед приема адеметионина в ходе наблюдательного проспективного мультицентрового исследования M. Virukalpattigopalratnam и соавт. (2013 г.) выявили снижение уровня ОХ на 1,3 ммоль/л, ТГ – на 0,9 ммоль/л [33]. В экспериментальной работе L. Vergani и соавт. (2020 г.) обнаружено прямое воздействие адеметионина на стеатоз и ОС в печеночных и эндотелиальных клетках. SAMe был способен значительно уменьшать на-

копление липидов и ОС в гепатоцитах, в основном за счет стимулирования β-окисления свободных жирных кислот и высвобождения ТГ. SAMe также снижал накопление липидов и выработку активных форм кислорода/оксида азота в эндотелиальных клетках [34]. Известно, что ангиотензин II (Ang II) играет важную роль в прогрессировании НАЖБП, вызывая нарушение липидного обмена и резистентность к инсулину через свой основной рецептор – рецептор Ang II типа 1 (AT1R). T. Guo и соавт. (2021 г.) исследовали влияние SAMe на регуляцию белка, связанного с AT1R (ATRAP), который является отрицательным регулятором AT1R. SAMe истощался при НАЖБП, тогда как добавление экзогенного адеметионина при НАЖБП положительно регулировало ATRAP и уменьшало СП [35].

Усталость представляет собой комплексный синдром, включающий ряд жалоб, таких как вялость, недомогание, усталость и истощение. Хотя симптомы КН и синдрома усталости требуют индивидуального тестирования, они часто появляются у пациента, сопутствуя друг другу. Выделяют центральную и периферическую усталость. Первая проявляется снижением мотивации, памяти, концентрации. Кроме того, центральная усталость часто связана с более высокими усилиями при выполнении заданий [36]. Периферическая усталость характеризуется нервно-мышечной дисфункцией, проявляющейся мышечной слабостью, сниженной устойчивостью мышечной функции, ухудшением восстановления мышц, миалгиями. Частота синдрома усталости при НАЖБП достигает 70%, имеет мультифакториальный патогенез, отражающий изменения оси «мозг – печень». Среди основных механизмов – нарушение нейротрансмиссии в ЦНС и периферической НС. Во всех 16 изученных работах недавнего СО [37] показано статистически значимое влияние адеметионина на синдром усталости при хронических заболеваниях печени, включая НАЖБП. Экспертами Российского форума «Новые терапевтические горизонты НАЖБП» под руководством академиков О.М. Драпкиной и И.В. Маева (2024 г.) сделан вывод о том, что универсальным препаратом при лечении НАЖБП, точками приложения которого являются снижение ОС и коррекция сопутствующей утомляемости/астении, можно считать оригинальный адеметионин [38].

Набирая группу пациентов, мы обратили внимание на «недодиагностированность» КН в рутинной клинической практике. Как указано ранее, КН способны повлиять на приверженность пациента назначаемой терапии. Улучшение когнитивных функций на фоне применения адеметионина инициировало процессы, связанные со способностью начинать и поддерживать изменения ОЖ. Снижение уровня ХС-неЛВП и отказ от табакокурения сопровождались переходом пациентов из категории очень высокого ССР в высокий и появлением мотивации к дальнейшему изменению ОЖ, медикаментозному лечению.

Пациенты были полностью удовлетворены лечением препаратом оригинального адеметионина (Гептралом). Через 6 мес 100% пациентов оценивали свою удовлетворенность терапией как «хорошую» / «очень хорошую».

Заключение

Таким образом, пероральный прием в течение 6 мес оригинального адеметионина (препарата Гептрал) на фоне модификации питания и физической активности пациентами с НАЖБП и КН сопровождался статистически значимым улучшением когнитивных функций, уменьшением выраженности синдрома усталости, снижением ИМТ, ОТ, уровней ОХ, ХС-неЛПВП и ТГ, уменьшением индекса FLI и выраженности стеатоза по данным количественной УЗ-оценки и 10-летнего риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. В период 6-месячного наблюдения НЯ отсутствовали. Пациенты высоко оценили результаты лечения.

Можно резюмировать, что НАЖБП является заболеванием, которое проявляется, в том числе, структурными, метаболическими и функциональными изменениями ЦНС, реализующимися на когнитивно-поведенческом уровне. Расстройство когнитивных функций при НАЖБП мультифакториально. Согласно клиническим рекомендациям и инструкции по медицинскому применению адеметионин определен как препарат для лечения пациентов с НАЖБП. Важно, что оригинальный адеметионин (Гептрал) как мультитаргетный препарат при НАЖБП может быть полезен и с точки зрения получения положительных результатов в отношении когнитивных дисфункций, включая преодоление трудностей в процессах начинать и поддерживать изменение ОЖ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ИГМАПО – филиалом ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №6 от 19.10.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (protocol №6 dated from 19.10.2022). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ГГТ – γ-глутамилтрансфераза
ГМ – головной мозг
ИМТ – индекс массы тела
Индекс FLI (Fatty Liver Index) – индекс стеатоза печени
КН – когнитивное нарушение
МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НЯ – нежелательное явление
ОЖ – образ жизни
ОС – оксидативный стресс
ОХ – общий холестерин
СГ – стеатогепатит
СД – сахарный диабет
СО – систематический обзор
СП – стеатоз печени
ССР – сердечно-сосудистый риск
ТА УЗИ – трансабдоминальное ультразвуковое исследование
ТГ – триглицериды
ФП – фиброз печени
ХС-неЛВП – холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности
ЦНС – центральная нервная система
Шкала FAS (Fatigue Assessment Scale) – шкала оценки усталости
Шкала MoCA (Montreal Cognitive Assessment) – Монреальская шкала когнитивной оценки
Шкала SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) – шкала оценки сердечно-сосудистого риска
ЩФ – щелочная фосфатаза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ткачева О.Н., Яхно Н.Н., Незнанов Н.Г., и др. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. ID 617_5, 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5. Ссылка активна на 25.09.2024 [Tkacheva ON, Yakhno NN, Neznanov NG, et al. Cognitive disorders in elderly and senile individuals. Clinical guidelines. ID 617_5, 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5. Accessed: 25.09.2024 (in Russian)].
2. Чердак М.А., Мхитарян Э.А., Шарашкина Н.В., и др. Распространенность когнитивных расстройств у пациентов старшего возраста в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2024;124(4-2):5-11 [Cherdak MA, Mkhitaryan EA, Sharashkina NV, et al. Prevalence of cognitive impairment in older adults in the Russian Federation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2024;124(4-2):5-11 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20241240425
3. Dinesh D, Shao Q, Palnati M, et al. The epidemiology of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and related dementia in U.S. veterans. *Alzheimers Dement.* 2023;19(9):3977-94. DOI:10.1002/alz.13071
4. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив.* 2022;94(2):216-53 [Maevskaya MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(2):216-53 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201363
5. Parikh NS, Wahbeh F, Tapia C, et al. Cognitive impairment and liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Neurol Open.* 2024;6(1):e000543. DOI:10.1136/bmjno-2023-000543
6. Cushman M, Callas PW, Alexander KS, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cognitive impairment: A prospective cohort study. *PLoS One.* 2023;18(4):e0282633. DOI:10.1371/journal.pone.0282633
7. George ES, Sood S, Daly RM, Tan SY. Is there an association between non-alcoholic fatty liver disease and cognitive function? A systematic review. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):47. DOI:10.1186/s12877-021-02721-w
8. Macavei B, Baban A, Dumitrascu DL. Psychological factors associated with NAFLD/NASH: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(24):5081-07.
9. Mikkelsen ACD, Kjærgaard K, Mookerjee RP, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Also a Disease of the Brain? A Systematic Review of the Preclinical Evidence. *Neurochem Res.* 2024;49(6):1468-48. DOI:10.1007/s11064-022-03551-x
10. Mao Z, Gao ZX, Ji T, et al. Bidirectional two-sample mendelian randomization analysis identifies causal associations of MRI-based cortical thickness and surface area relation to NAFLD. *Lipids Health Dis.* 2024;23(1):58. DOI:10.1186/s12944-024-02043-x
11. Yilmaz P, Alferink LJM, Cremers LGM, et al. Subclinical liver traits are associated with structural and hemodynamic brain imaging markers. *Liver Int.* 2023;43(6):1256-28. DOI:10.1111/liv.15549
12. Shu K, Ye X, Song J, et al. Disruption of brain regional homogeneity and functional connectivity in male NAFLD: evidence from a pilot resting-state fMRI study. *BMC Psychiatry.* 2023;23(1):629. DOI:10.1186/s12888-023-05071-6
13. Kjærgaard K, Daugaard Mikkelsen AC, Landau AM, et al. Cognitive dysfunction in early experimental metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease is associated with systemic inflammation and neuroinflammation. *JHEP Rep.* 2024;6(3):100992. DOI:10.1016/j.jhepr.2023.100992
14. Custodio RJP, Hobloss Z, Myllys M, et al. Cognitive Functions, Neurotransmitter Alterations, and Hippocampal Microstructural Changes in Mice Caused by Feeding on Western Diet. *Cells.* 2023;12(18). DOI:10.3390/cells12182331
15. Ullah H, Khan A, Rengasamy KRR, et al. The Efficacy of S-Adenosyl Methionine and Probiotic Supplementation on Depression: A Synergistic Approach. *Nutrients.* 2022;14(13). DOI:10.3390/nu14132751
16. Williams AL, Girard C, Jui D, et al. S-adenosylmethionine (SAMe) as treatment for depression: a systematic review. *Clin Invest Med.* 2005;28(3):132-9.
17. Mato JM, Alonso C, Noureddin M, Lu SC. Biomarkers and subtypes of deranged lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2019;25(24):3009-20. DOI:10.3748/wjg.v25.i24.3009
18. Kalhan SC, Edmison J, Marczewski S, et al. Methionine and protein metabolism in non-alcoholic steatohepatitis: evidence for lower rate of transmethylation of methionine. *Clin Sci (Lond).* 2011;121(4):179-89. DOI:10.1042/CS20110060
19. Irie M, Sohda T, Anan A, et al. Reduced Glutathione suppresses Oxidative Stress in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2016;6(1):13-8. DOI:10.5005/jp-journals-10018-1159
20. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маевская М.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых. Клинические рекомендации. ID: 748_2, 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/748_2. Ссылка активна на 25.09.2024 [Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayevskaya MV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults. Clinical guidelines. ID: 748_2, 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/748_2. Accessed: 25.09.2024 (in Russian)].
21. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023;79(6):1542-56. DOI:10.1016/j.jhep.2023.06.003
22. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123(3):745-50. DOI:10.1053/gast.2002.35354
23. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-9. DOI:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
24. Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale. *J Psychosom Res.* 2003;54(4):345-52. DOI:10.1016/s0022-3999(02)00392-6
25. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate

10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439-44. DOI:10.1093/eurheartj/ehab309

26. Gao J, Cahill CM, Huang X, et al. S-Adenosyl Methionine and Transmethylation Pathways in Neuropsychiatric Diseases Throughout Life. *Neurotherapeutics.* 2018;15(1):156-75. DOI:10.1007/s13311-017-0593-0
27. Bekdash RA. Methyl Donors, Epigenetic Alterations, and Brain Health: Understanding the Connection. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3). DOI:10.3390/ijms24032346
28. Becker M, Gorobets D, Shmerkin E, et al. Prenatal SAMe Treatment Changes via Epigenetic Mechanism/s USVs in Young Mice and Hippocampal Monoamines Turnover at Adulthood in a Mouse Model of Social Hierarchy and Depression. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13). DOI:10.3390/ijms241310721
29. Vander Velden JW, Osborne DM. Obesity Prevents S-Adenosylmethionine-Mediated Improvements in Age-Related Peripheral and Hippocampal Outcomes. *Nutrients.* 2021;13(4). DOI:10.3390/nu13041201
30. Zhao Y, Dong X, Chen B, et al. Blood levels of circulating methionine components in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:934070. DOI:10.3389/fnagi.2022.934070
31. Sharma A, Gerbarg P, Bottiglieri T, et al. S-Adenosylmethionine (SAMe) for Neuropsychiatric Disorders: A Clinician-Oriented Review of Research. *J Clin Psychiatry.* 2017;78(6):e656-67. DOI:10.4088/JCP.16r11113
32. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2010;1:3-10 [Baranovsky AYu, Raikhelson KL, Marchenko NV. The use of S-adenosylmethionine (Heptral®) in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2010;1:3-10 (in Russian)].
33. Virukalpattigopalratnam MP, Singh T, Ravishankar AC. Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. *J Indian Med Assoc.* 2013;111(12):856-9.
34. Vergani L, Baldini F, Khalil M, et al. New Perspectives of S-Adenosylmethionine (SAMe) Applications to Attenuate Fatty Acid-Induced Steatosis and Oxidative Stress in Hepatic and Endothelial Cells. *Molecules.* 2020;25(18). DOI:10.3390/molecules25184237
35. Guo T, Dai Z, You K, et al. S-adenosylmethionine upregulates the angiotensin receptor-binding protein ATRAP via the methylation of HuR in NAFLD. *Cell Death Dis.* 2021;12(4):306. DOI:10.1038/s41419-021-03591-1
36. Wright TJ, Elliott TR, Randolph KM, et al. Prevalence of fatigue and cognitive impairment after traumatic brain injury. *PLoS One.* 2024;19(3):e0300910. DOI:10.1371/journal.pone.0300910
37. Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.Л. Адеметионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):134-42 [Raikhelson KL, Kondrashina EA. Ademethionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(2):134-42 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000130
38. Драпкина О.М., Мартынов А.И., Арутюнов Г.П., и др. Резолюция Форума экспертов «Новые терапевтические горизонты НАЖБП». *Терапевтический архив.* 2024;96(2):186-93 [Drapkina OM, Martynov AI, Arutyunov GP, et al. Resolution of the Expert Forum "New therapeutic horizons of NAFLD". *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(2):186-93 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.02.202648

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.10.2024

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203076

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Результаты перорального литолиза холестеринового холецистолитиаза урсодезоксихолевой кислотой

П.В. Селиверстов✉[1], В.Г. Радченко[1], О.П. Дуданова[2], Н.А. Ларина[2], И.В. Курбатова[3], А.А. Шиповская[2]

[1]ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия;
[3]Институт биологии – обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ «Карельский научный центр Российской академии наук», Петрозаводск, Россия

Аннотация

Цель. Оценка эффективности применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) для лечения холецистолитиаза.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 58 пациентов с желчнокаменной болезнью: 56,9% – с камнями и 43,1% – с билиарным сладжем; женщин – 60,3%, мужчин – 39,7%, средний возраст обследованных составил 60,5±11,6 года. Бессимптомное течение было у 46,6% пациентов, болевой синдромом регистрирован у 53,4%. Диагноз верифицирован на основании результатов ультразвукового исследования органов брюшной полости, рентгенпрозрачность конкрементов подтверждена при рентгенологическом исследовании и при компьютерной томографии. Одиночные камни были у 63,6% и двойные – у 36,4% больных. Размер конкрементов составлял 7,71±4,15 мм (3–15 мм). Все больные имели от 3 до 5 признаков метаболического синдрома. Пациенты принимали УДХК в дозе 10–13 мг/кг в течение 6–24 мес.

Результаты. Отмечалась позитивная клиническая картина у большинства пациентов. Билиарный сладж перестал выявляться у всех пациентов через 3–6 мес, конкременты менее 5 мм – через 6 мес. Более крупные камни 5–10 мм полностью растворились через 12 мес, у 4 пациентов с камнями 14–15 мм через 18–24 мес конкременты уменьшились до 5–7 мм.

Заключение. УДХК в дозе 10–13 мг/кг оказывала 100-процентный эффект в отношении растворения билиарного сладжа через 3–6 мес и 79,3% результат – в отношении растворения конкрементов в течение 12–24 мес. Параллельно УДХК демонстрировала противовоспалительное действие, снижались маркеры воспаления и уменьшался уровень эндотоксина в крови, а также улучшался глюкозный и липидный метаболизм.

Ключевые слова: холецистолитиаз, желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, конкремент, пероральный литолиз, Урсофальк

Для цитирования: Селиверстов П.В., Радченко В.Г., Дуданова О.П., Ларина Н.А., Курбатова И.В., Шиповская А.А. Результаты перорального литолиза холестеринового холецистолитиаза урсодезоксихолевой кислотой. Терапевтический архив. 2024;96(12):1206–1210. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203076

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Results of oral litholysis with ursodeoxycholic acid in a patient with cholesterol cholecystolithiasis

Pavel V. Seliverstov✉[1], Valerii G. Radchenko[1], Olga P. Dudanova[2], Nadezhda A. Larina[2], Irina V. Kurbatova[3], Anastasia A. Shipovskaya[2]

[1]Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;
[2]Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia;
[3]Karelian Research Center of Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of the use of ursodeoxycholic acid (UDCA) for the treatment of cholecystolytiasis.

Materials and methods. The study involved 58 patients with cholelithiasis: 56.9% – with stones and 43.1% – with biliary sludge; women – 60.3%, men – 39.7%, the average age of the examined was 60.5±11.6 years. The asymptomatic course was in 46.6% of patients, and the pain syndrome was registered in 53.4%. The diagnosis was verified based on the results of ultrasound examination of the abdominal organs, the X-ray transparency of the concretions was confirmed by X-ray examination and computed tomography. Single stones were found in 63.6% of the patient and double stones in 36.4% of patients. The size of the concretions was 7.71±4.15 mm (3–15 mm). All patients had from 3 to 5 signs of metabolic syndrome. Patients took UDCA at a dose of 10–13 mg / kg for 6–24 months.

Results. There was a positive clinical picture in most patients. Biliary sludge ceased to be detected in all patients after 3–6 months, concretions less than 5 mm – after 6 months. Larger stones of 5–10 mm completely dissolved after 12 months, in 4 patients with stones of 14–15 mm, after 18–24 months, the concretions decreased to 5–7 mm.

Conclusion. UDCA at a dose of 10–13 mg/kg had a 100-percent effect on the dissolution of biliary sludge after 3–6 months and 79.3% result – with respect to the dissolution of concretions within 12–24 months. In parallel, UDCA demonstrated an anti-inflammatory effect, decreased inflammatory markers and decreased endotoxin levels in the blood, as well as improved glucose and lipid metabolism.

Keywords: cholecystolithiasis, gallstone disease, biliary sludge, concretion, oral litholysis, Ursofalk

For citation: Seliverstov PV, Radchenko VG, Dudanova OP, Larina NA, Kurbatova IV, Shipovskaya AA. Results of oral litholysis with ursodeoxycholic acid in a patient with cholesterol cholecystolithiasis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1206–1210. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203076

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Селиверстов Павел Васильевич** – канд. мед. наук, доц. 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Радченко Валерий Григорьевич – д-р мед. наук, проф., проф. 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»

✉**Pavel V. Seliverstov.** E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5623-4226

Valerii G. Radchenko. ORCID: 0000-0002-2964-9167

Введение

Распространенность желчнокаменной болезни (ЖКБ) достигает значительного уровня, поражая до 20% населения по всему миру, а после 70 лет частота ее увеличивается до 50% [1, 2]. Данная билиарная патология представляет собой серьезную проблему для здравоохранения многих стран, поскольку ассоциируется с возможным развитием таких тяжелых осложнений, как холангит, панкреатит, рак желчного пузыря (ЖП) и др. Оперативное лечение требует значительных финансовых затрат и может осложняться повреждением холедоха, кровотечением, абсцессом печени, желчным и/или бактериальным перитонитом и сепсисом, с одной стороны. С другой стороны, актуальность проблемы ЖКБ определяется сохраняющейся тенденцией к ее росту, в том числе связанной со старением населения и увеличением числа лиц, страдающих избыточным весом, ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа, неалкогольной жировой болезнью печени, дислипидемией и пр. [3, 4].

По-прежнему радикальным методом и «золотым стандартом» лечения ЖКБ остается лапароскопическая холецистэктомия, но, как показали исследования, риск возникновения и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени и общая смертность от различных причин после проведенного оперативного лечения увеличиваются почти в 1,5 раза. В связи с этим доступным и безопасным, универсальным и привлекательным является консервативный метод лечения ЖКБ – пероральный литолиз, основанный на использовании препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [3–5].

Несмотря на то, что УДХК синтезирована еще в середине прошлого столетия, она до сих пор остается одним из самых исследуемых лекарственных средств в мире. Благодаря работам немецкого ученого У. Лейшнера область клинического применения УДХК была значительно расширена и по сей день влечет за собой череду важнейших открытий ее терапевтических свойств [6, 7]. Сегодня УДХК рассматривается как физиологическая субстанция организма человека, и именно физиологичность лечебного корригирующего воздействия является ее приоритетной характеристикой среди других групп препаратов. В числе основных терапевтических эффектов, присущих УДХК, можно выделить следующие: мембраностабилизирующий, холеретический, цитопротективный, антиапоптотический, иммуномодулирующий, гипохолестеринемический, антиоксидантный, антифибротический, антихолестатический, пребиотический и литолитический. Последний эффект – литолитический – доказан одним из первых. Так, в 1981 г. группа гастроэнтерологов из Германии, возглавляемая профессором У. Лейшнером, успешно использовала УДХК (Урсофальк) для растворения желчных камней у пациентов с хроническим гепатитом. Таким образом, использование медикаментозного литолиза позволило открыть новую веху в лечении ЖКБ* [8–10].

У человека принято выделять 3 типа камней: холестериновые, черные и коричневые пигментные. Первые встречаются значительно чаще, а их соотношение с пигментными во многом зависит от региона и популяции. Так, 80–90% всех желчных камней в европейской и североамериканской популяциях составляют именно холестериновые камни, или конкременты (ХК). Как известно, только такие камни могут растворяться под влиянием препаратов УДХК в отличие от пигментных черных и коричневых конкрементов, в составе которых содержатся кальциевые соли. В настоящее время многочисленные исследования зарубежных и отечественных авторов подтверждают эффективность препаратов УДХК в лечении холестеринового холелитиаза [11, 12].

Несмотря на это, сохраняется недостаточная осведомленность клиницистов об использования УДХК при ЖКБ, поскольку отсутствуют рандомизированные клинические исследования, когорты описанных авторами пациентов разнородны по этническому, половому, возрастному составам, доза УДХК не стандартизована, методы диагностики ЖКБ разнородны, результаты существенно разнятся, и основным методом лечения остается лапароскопическая холецистэктомия. Существует мнение о том, что только 10% пациентов от общего числа страдающих ЖКБ поддаются консервативному лечению УДХК [1], и строгие показания для ее применения существуют для лиц с подтвержденной мутацией фосфолипидного транспортера *ABCB4* в печени [13].

Цель исследования – оценка эффективности применения УДХК (Урсофальк) для лечения холецистолитиаза (ХЛ).

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами проведено наблюдательное проспективное исследование, в котором приняли участие 58 пациентов с ЖКБ: 33 (56,9%) – с ХЛ и 25 (43,1%) – с билиарным сладжем (БС); женщин – 35 (60,3%), мужчин – 23 (39,7%), средний возраст обследованных составил 60,5±11,6 года. Бессимптомное течение было у 27 (46,6%) пациентов, симтоматическое с болевым синдромом – у 31 (53,4%). Исключались из исследования пациенты с острым и обструктивным холециститом, беременные женщины, длительно принимающие гепатотоксичные препараты, пациенты с сопутствующими заболеваниями – циррозом печени, воспалительными заболеваниями кишечника. Диагноз ЖКБ верифицирован на основании результатов уль-

Информация об авторах / Information about the authors

Дуданова Ольга Петровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института им. проф. А.П. Зильбера ФГБОУ ВО ПетрГУ

Olga P. Dudanova. ORCID: 0000-0003-2613-5694

Ларина Надежда Алексеевна – канд. мед. наук. доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института им. проф. А.П. Зильбера ФГБОУ ВО ПетрГУ

Nadezhda A. Larina. ORCID: 0000-0002-0255-4053

Курбатова Ирина Валерьевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. генетики Института биологии – обособленного подразделения ФГБУН ФИЦ КарНЦ РАН

Irina V. Kurbatova. Scopus ID: 6603406315; ORCID: 0000-0001-7620-7065

Шиповская Анастасия Андреевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института им. проф. А.П. Зильбера ФГБОУ ВО ПетрГУ

Anastasia A. Shipovskaya. ORCID: 0000-0003-3830-6446

*Радченко В.Г., Ситкин С.И., Селиверстов П.В. Способ лечения больных с дисбактериозом кишечника. Патент РФ №2400235 от 27.09.2010. Режим доступа: https://www.freepatent.ru/patents/2400235?ysclid=m4ckh5sl2m158025885. Ссылка активна на 23.10.2024.

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203076

тразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, рентгенпрозрачность конкрементов подтверждена при рентгенологическом исследовании (обзорном снимке органов брюшной полости), у 35 – при компьютерной томографии с плотностью камней <54,3±3,8 HU. Одиночные камни были у 21 (63,6%) пациента и двойные – у 12 (36,4%) больных; размер конкрементов составлял 7,71±4,15 мм (3–15 мм), они были подвижные, с функционирующим ЖП. Все больные имели от 3 до 5 признаков метаболического синдрома: избыточную массу тела или ожирение, дислипидемию, гипертоническую болезнь, предиабет или сахарный диабет 2-го типа. Пациенты принимали УДХК в дозе 10,37±1,24 мг/кг (10–13 мг/кг) в течение 14,3±7,7 мес (6–24 мес). Контрольное УЗИ выполняли через 3 мес при БС, через 6–12–18–24 мес – при конкрементах. Оценивали клиническую картину, определяли клинический анализ крови, уровень гликемии, липидограмму, печеночные функциональные тесты, СРБ, методом иммуноферментного анализа – провоспалительные цитокины – интерлейкин-6 – ИЛ-6 (тест-системы «Вектор-Бест», Россия), фактор некроза опухоли α – ФНО-α (Human TNF-α Platinum ELISA, eBioscience, Австрия), липополисахарид – ЛПС [ELISA Kit for Lipopolysaccharide (LPS), Cloud-Clone Corp., США]. Рассчитывали площадь ЖП, умножая длину на ширину ЖП по данным УЗИ. Статистическая обработка материала проведена с использованием программного обеспечения StatGraphics 2.1. Для оценки различий показателей в группах исследования использовали непараметрический критерий U Уилкоксона–Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Отмечалась позитивная клиническая картина у большинства пациентов: уменьшалась боль в правом подреберье, диспепсические явления, горечь во рту (**табл. 1**).

БС перестал выявляться у всех пациентов через 3–6 мес, конкременты менее 5 мм – через 6 мес. Более крупные камни 5–10 мм полностью исчезли через 12 мес, у 4 пациентов с камнями 14–15 мм через 18–24 мес конкременты уменьшились до 5–7 мм, им рекомендовано продолжить прием УДХК, наблюдение за ними продолжается. Таким образом, у 46 (79,3%) больных отмечалось исчезновение сладжа и камней в ЖП на фоне лечения УДХК. Параллельно уменьшалась толщина стенки ЖП и появлялась тенденция к увеличению размеров ЖП. Наряду с растворением ХК отмечались позитивные сдвиги в лабораторных тестах: снижался уровень холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, щелочной фосфатазы, γ-глутамилтранспептидазы, уменьшались показатели маркеров воспаления – СРБ, ИЛ-6, ФНО-α – и снижалась концентрация эндотоксина – ЛПС.

Таблица 1. **Динамика клинико-лабораторных показателей и данных УЗИ ЖП у пациентов с ХЛ на фоне лечения препаратами УДХК (*M*±*m*)**

Table 1. **Change over time of clinical and laboratory parameters and gallbladder ultrasound data in patients with CL during UDCA treatment (*M*±*m*)**

Показатель	До лечения	После лечения через 6–24 мес
Боли в правом подреберье, абс. (%)	24 (41,4%)	5 (8,6%)*
Диспепсические явления, абс. (%)	19 (32,8%)	4 (6,9%)*
Горечь во рту, абс. (%)	11 (19,0%)	3 (5,2%)*
Наличие сладжа, абс. (%)	25 (43,1%)	0 (0,0%)*
Наличие конкрементов, абс. (%)	33 (56,9%)	6 (10,3%)*
Площадь ЖП, мм^2	2346,3±67,08	2805,6±309,00
Толщина стенки ЖП, мм	5,67±2,60	3,25±0,53*
Холестерин, ммоль/л	6,25±0,54	5,56±0,94*
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,40±0,29	1,09±0,24*
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,68±0,86	3,06±0,74*
Триглицериды, ммоль/л	2,38±0,21	2,09±0,30
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	35,6±5,19	32,62±8,25
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	23,6±1,96	21,59±4,38
Щелочная фосфатаза, Ед/л	94,6±26,20	65,05±15,35
γ-Глутамилтранспептидаза, Ед/л	76,2±29,97	43,0±24,00
Билирубин, мкмоль/л	17,65±6,02	20,75±6,99
Глюкоза, ммоль, л	5,91±0,41	5,48±0,62*
ЛПС, пг/мл	0,28±0,05	0,24±0,03*
СРБ, мг/л	6,2±1,35	5,2±1,07*
ИЛ-6, пг/мл	7,23±3,94	4,08±2,54*
ФНО-α, пг/мл	6,17±0,9	4,12±0,8*

*$p<0,05$.

Обсуждение

УДХК (Урсофальк) в дозе 10–13 мг/кг мы применяли у 58 пациентов с разными стадиями ЖКБ (БС и конкременты ЖП), у 46 (79,3%) больных отмечалось растворение билиарного осадка через 3–6 мес и ХК в ЖП через 6–24 мес. Частота растворения ХК и сроки их исчезновения, по данным разных авторов, колеблются. Российские авторы отмечали полный лизис желчного осадка через 6 мес у 95,65–93,5% пациентов, принимавших Урсофальк в дозе 10 мг/кг [12, 14–16].

Растворение ХК<5 мм при приеме УДХК в дозе 10 мг/кг выявили итальянские исследователи у 90% пациентов через 6 мес [17] и российские исследователи через 5 лет также у 90% пациентов [18].

Желчные кислоты, в большей степени первичные, чем вторичные, являются лигандами ядерных фарнезоидных рецепторов в печени и кишечнике [19, 20].

В печени УДХК способствует увеличению оттока желчи из гепатоцитов, стимулируя желчносолевую помпу на билиарном полюсе гепатоцита, в результате увеличивается концентрация ЖК в желчи. ЖК вместе с фосфолипидами выполняют важную физико-химическую функцию, обеспечивая растворимость холестерина в составе мицелл в желчи. При уменьшении уровня ЖК и фосфолипидов происходит кристаллизация холестерина, нуклеация, в результате формируются конкременты, а увеличение концентрации ЖК в желчи, напротив, способствует лизису конкрементов [21].

Важно отметить, Урсофальк является референтным препаратом УДХК в Российской Федерации (и входит в Список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов) и Европейском союзе. Это означает, что все остальные препараты УДХК для регистрации в РФ и Евросоюзе обязаны предоставить данные исследований, подтверждающие полную фармакологическую и клиническую эквивалентность препарату Урсофальк.

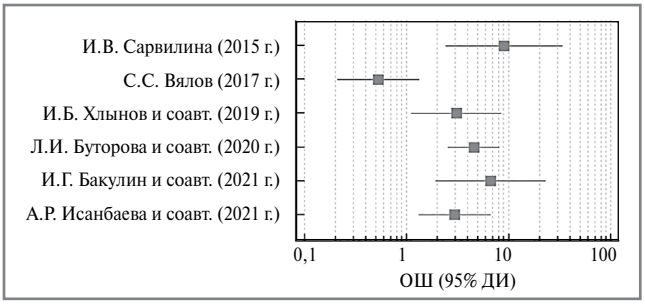


Рис. 1. **Форест-диаграмма, демонстрирующая ОШ и 95% ДИ эффективности препарата Урсофальк в сравнении с другими препаратами УДХК в растворении БС через 3 мес (цит. по: [13]).**

Fig. 1. **Forest diagram showing the OR and 95% CI for the efficacy of Ursofalk vs. other UDCA-containing drugs in the dissolution of the biliary sludge in 3 months [cited from: 13].**

Практически все исследования по клинической эффективности и безопасности УДХК в Европе начиная с 1979 г. проводились с применением препарата Урсофальк (на настоящий момент опубликовано уже более 4 тыс. научных работ). Референтность и качественная эталонность препарата Урсофальк находит отражение и в лучшем фармакокинетическом профиле препарата. Очевидно, что эффективность литолитической терапии определяется в том числе и тем, насколько удается достичь эффективной терапевтической концентрации в месте действия препарата, в данном случае в ЖП и желчных протоках. Чем выше концентрация УДХК в ЖП, тем выше эффективность растворения БС и желчных камней. При приеме препарата Урсофальк увеличивается содержание УДХК в пуле желчных кислот до максимально физиологически возможного – 65%.

Подтверждением более высокой терапевтической эффективности референтного препарата Урсофальк в сравнении с другими препаратами УДХК являются данные недавнего метаанализа Ю.А. Кучерявого и соавт. (2022) [13], показавших, что Урсофальк оказался значимо эффективнее других препаратов УДХК в растворении БС как при оценке через 3 мес терапии (отношение шансов – ОШ 3,183, 95% доверительный интервал – ДИ 1,495–6,777), так и при 6-месячном курсе (ОШ 4,614, 95% ДИ 2,881–7,388; **рис. 1**).

Активация фарнезоидных рецепторов в кишечнике стимулирует синтез фактора роста фибробластов 19, который, в свою очередь, активирует рецепторы фактора роста фибробластов 4/β-Klotho, под влиянием которых уменьшается липогенез и увеличивается инсулинчувствительность [20]. Этим объясняется улучшение показателей липидного и углеводного метаболизма у обследованных пациентов. Кроме того, УДХК способствовала снижению активности маркеров воспаления – СРБ, ИЛ-6, ФНО-α. Данный факт был обусловлен снижением под влиянием УДХК уровня токсичных гидрофобных ЖК, повреждающих мембраны печеночного и желчнопузырного эпителия, а также снижением активности макрофагов. Вторичные ЖК, к которым относится УДХК, являются лигандами TGR5 – мембранных рецепторов желчных кислот, которые экспрессируются на макрофагах, и при активации данных рецепторов уменьшается синтез провоспалительных цитокинов в макрофагах [19, 20]. Как известно, мембранные рецепторы желчных кислот экспрессируются в L-клетках тонкой кишки, а при взаимодействии их со вторичными ЖК стимулируется синтез глюкагонодобного пептида-1, ответственного за синтез инсулина и нормализацию углеводного обмена. Это подтверждалось уменьшением уровня гликемии у наблюдаемых пациентов, принимающих УДХК [22].

ЖК регулируют микробиом кишечника, подавляя патогенные грамотрицательные бактерии, содержащие в структуре ЛПС, который является сильным индуктором воспаления. Он активирует тканевые макрофаги, когда попадает с кровотоком из кишечника в печень и системную циркуляцию. На фоне лечения УДХК у пациентов с ХЛ снижался уровень эндотоксина, что, вероятно, было связано с нормализацией кишечного микробиоценоза [9] и снижением числа грамотрицательных бактерий.

Заключение

УДХК в составе референтного в Российской Федерации лекарственного препарата Урсофальк в дозе 10–13 мг/кг оказывала 100% эффект в отношении растворения БС через 3–6 мес и 79,3% результат – в отношении растворения конкрементов в течение 12–24 мес. Параллельно она демонстрировала противовоспалительное действие, снижая маркеры воспаления – СРБ, ИЛ-6, ФНО-α; уменьшала уровень эндотоксина в крови и улучшала глюкозный и липидный метаболизм.

Раскрытие интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания по теме №FMEN-2022-0009 (№ гос. регистрации №122031100064-4). При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Disclosure of interest. The study was conducted as part of the State Assignment No. FMEN-2022-0009 (State Registration No. 122031100064-4). In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «Д-р Фальк». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by "Dr. Falk" LLC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Соответствие принципам этики. Проведение исследования одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» от 22.01.2020. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the decision of the local Ethics committee of the Mechnikov North-Western State Medical University dated 22.01.2020. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Список сокращений

БС – билиарный сладж
ДИ – доверительный интервал
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ЖП – желчный пузырь
ИЛ-6 – интерлейкин-6
ЛПС – липополисахарид
ОШ – отношение шансов
СРБ – С-реактивный белок
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФНО-α – фактор некроза опухоли α
ХК – холестериновые камни, или конкременты
ХЛ – холецистолитиаз

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(3):64-80 [Ivashkin VT, Mayev IV, Baranskaya YeK, et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(3):64-80 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80
2. Hall L, Halle-Smith J, Evans R, et al. Ursodeoxycholic acid in the management of symptomatic gallstone disease: systematic review and clinician survey. *BJS Open.* 2023;7(2):zrac152. DOI:10.1093/bjsopen/zrac152
3. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Леденцова С.С., Маньяков А.В. Неалкогольный стеатогепатит и билиарный сладж у лиц с метаболическим синдромом. *Терапевтический архив.* 2016;88(9):78-83 [Radchenko VG, Seliverstov PV, Ledentsova SS, Manyakov AV. Nonalcoholic steatohepatitis and biliary sludge in people with metabolic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2016;88(9):78-83 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688978-83
4. Маньяков А.В., Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Профилактика неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с желчнокаменной болезнью после холецистэктомии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;(2):44-50 [Maniakov AV, Seliverstov PV, Radchenko VG. Prevention of non-alcoholic fatty liver disease in patients with cholelithiasis after cholecystectomy. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;(2):44-50 (in Russian)].
5. Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Ситкин С.И., и др. Медикаментозный литолиз препаратом Урсофальк. Усовершенствованная медицинская технология. СПб., 2010. 20 с. [Radchenko VG, Safronenkova IG, Sitkin SI, et al. Medikamentoznyi litoliz preparatom Ursofal'k. Usovershenstvovannaia meditsinskaia tekhnologiia. Saint Petersburg, 2010. 20 s. (in Russian)].
6. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001 [Leishner U. Prakticheskoe rukovodstvo po zabolevaniiam zhelchnykh putei. Moscow: GEOTAR-MED, 2001 (in Russian)].
7. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Приходько Е.М., и др. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты. *Вестник терапевта.* 2022;1(52) [Radchenko VG, Seliverstov PV, Prikhodko EM, et al. Possibilities of clinical application of ursodeoxycholic acid. *Herald of the Therapist.* 2022;1(52) (in Russian)].
8. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И. Новые аспекты фармакологического действия урсодезоксихолевой кислоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014;(8):4-10 [Radchenko VG, Seliverstov PV, Sitkin SI. New aspects of pharmacological effects of ursodeoxycholic acid. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya.* 2014;(8):4-10 (in Russian)].
9. Яковенко Э.П., Вялов С.С. Безопасность урсодезоксихолевой кислоты: доказательства или слухи о токсичности? *Consilium Medicum.* 2017;19(8):27-31 [Yakovenko EP, Vialov SS. Safety of ursodeoxycholic acid: Evidence or rumors about toxicity? *Consilium Medicum.* 2017;19(8):27-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_19.8.27-31
10. Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: Прима принт, 2015 [Kucheriavyi IuA, Morozov SV. Gepatoprotektory v klinicheskoi praktike: ratsional'nye aspekty ispol'zovaniia. Posobie dlia vrachei. Moscow: Prima Print, 2015 (in Russian)].
11. Авалуева Е.Б., Ситкин С.И., Бакулин И.Г., и др. Билиарный сладж и желчнокаменная болезнь: диагностика, лечение и профилактика. М.: Прима Принт, 2023 [Avalueva EB, Sitkin SI, Bakulin IG, et al. Biliarnyi sladzh i zhelchnokamennaia bolezn': diagnostika, lechenie i profilaktika. Moscow: Prima Print, 2023 (in Russian)].
12. Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Серкова М.Ю., и др. Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия. *Терапевтический архив.* 2021;93(2):179-86 [Bakulin IG, Avalueva EB, Serkova MU, et al. Biliary sludge: Pathogenesis, etiology and drug therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(2):179-86 (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200638
13. Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа: мета-анализ. *Consilium Medicum.* 2022;24(12):860-4 [Kucheryavyy YA, Cheremushkin SV. Therapeutic efficacy evaluation of the reference drug ursodeoxycholic acid and its analogues in the biliary sludge dissolution: A meta-analysis. *Consilium Medicum.* 2022;24(12):860-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.12.201429
14. Gutt C, Jenssen C, Barreiros AP, et al.; Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen. [Updated S3-Guideline for Prophylaxis, Diagnosis and Treatment of Gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and German Society for Surgery of the Alimentary Tract (DGAV) – AWMF Registry 021/008]. *Z Gastroenterol.* 2018;56(8):912-66 (in German). DOI:10.1055/a-0644-2972
15. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А., и др. Сравнительная эффективность урсодеоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив.* 2020;92(8):60-5 [Butorova LI, Ardatskaya MD, Osadchuk MA, et al. Comparative effectiveness of ursodeoxycholic acid preparations in the treatment of biliary sludge. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(8):60-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000700
16. Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Возможности терапевтического лечения больных желчнокаменной болезнью. *Медицинский совет.* 2019;(14):44-51 [Seliverstov PV, Skvortsova TE, Sitkin SI, Radchenko VG. Treatment options for patients with gallstones (cholelithiasis). *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(14):44-51 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-14-44-51
17. Исанбаева А.Р., Сахаутдинова Г.М. Оценка терапевтической эффективности различных препаратов урсодезоксихолиевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив.* 2021;93(12):1477-81 [Isanbaeva AR, Sakhautdinova GM. Evaluation of therapeutic efficiency of various drugs of ursodeoxycholic acid in the treatment of biliary sludge. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(12):1477-81 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.12.201250
18. Portincasa P, Ciaula AD, Bonfrate L, Wang DQ. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2012;3(2):7-20. DOI:10.4292/wjgpt.v3.i2.7
19. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты для растворения желчных камней. *Медицинский совет.* 2019;(21):160-5 [Tsukanov VV, Onuchina EV, Vasyutin AV, Tonkikh YuL. Experience of using ursodeoxycholic acid to dissolve gallstones. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(21):160-5 (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-21-160-165
20. Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev.* 2009;89(1):147-91. DOI:10.1152/physrev.00010.2008
21. Perino A, Demagny H, Velazquez-Villegas L, Schoonjans K. Molecular physiology of bile acid signaling in health, disease, and aging. *Physiol Rev.* 2021;101(2):683-731. DOI:10.1152/physrev.00049.2019
22. Rudling M, Laskar A, Straniero S. Gallbladder bile supersaturated with cholesterol in gallstone patients preferentially develops from shortage of bile acids. *J Lipid Res.* 2019;60(3):498-505. DOI:10.1194/jlr.S091199

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.10.2024

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203078

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Особенности комплексной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом и поражением печени

А.А. Шульдяков✉, Е.П. Ляпина, А.Н. Смагина, О.Б. Лиско

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Аннотация

Цель. Оценка эффективности гепатопротективной поддержки при наличии у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) с цитолитическим синдромом путем использования комбинированного препарата Ремаксол®.

Материалы и методы. Обследованы 60 пациентов с ГЛПС: 43 (71,7%) мужчины, 17 (28,3%) женщин, средний возраст пациентов составил 41,4±2,3 года. Исследуемые разделены на 2 группы (по 30 человек в каждой). Дизайн исследования: открытое, рандомизированное, сравнительное.

Результаты. Осуществлен анализ использования препарата Ремаксол® как средства гепатотропной поддержки больных ГЛПС с поражением печени. При оценке динамики клинико-лабораторных параметров, характеризующих функциональные возможности печени, в 2 группах больных, получавших внутривенные инфузии Ремаксол® (400,0 мл) или активное плацебо (400,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида) на протяжении 10 дней, показано, что применение препарата Ремаксол® в качестве гепатопротектора в комплексном лечении больных ГЛПС с синдромом цитолиза способствует динамичной стабилизации биохимических показателей функции печени и нормализации ее размеров.

Заключение. Использование препарата Ремаксол® в составе комплексной патогенетической терапии больных ГЛПС с поражением печени позволяет ускорить исчезновение цитолитического синдрома, а также лабораторных показателей холестаза. Хорошая переносимость препарата Ремаксол® и отсутствие значимых побочных эффектов позволяют рекомендовать его к широкому применению в данной когорте пациентов.

Ключевые слова: гепатопротекторы, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, Ремаксол®

Для цитирования: Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Смагина А.Н., Лиско О.Б. Особенности комплексной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом и поражением печени. Терапевтический архив. 2024;96(12):1211–1216. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203078

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Features of complex therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome against the background of liver damage

Andrey A. Shuldyakov✉, Elena P. Lyapina, Anna N. Smagina, Olga B. Lisko

Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of hepatoprotective support in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) with cytolytic syndrome by using the combined drug Remaxol®.

Materials and methods. 60 patients with HFRS were examined: 43 (71.7%) men, 17 (28.3%) women, the average age of patients was 41.4±2.3 years. The subjects were divided into 2 groups (30 people each). Study design: open, randomized, comparative.

Results. The analysis of the use of the drug Remaxol® was carried out as a means of hepatotropic support for patients with HFRS with liver damage. When evaluating the dynamics of clinical and laboratory parameters characterizing liver functionality in 2 groups of patients receiving intravenous infusions of Remaxol® (400.0 ml) or active placebo (400.0 ml 0.9% sodium chloride solution) for 10 days, it was shown that the use of Remaxol® as a hepatoprotector in the complex treatment of patients HFRS with cytolysis syndrome contributes to the dynamic stabilization of biochemical parameters of liver function and normalization of its size.

Conclusion. The use of Remaxol® as part of the complex pathogenetic therapy of patients with HFRS with liver damage makes it possible to accelerate the disappearance of cytolytic syndrome, as well as laboratory indicators of cholestasis. The good tolerability of Remaxol® and the absence of significant side effects make it possible to recommend its wide use in this cohort of patients.

Keywords: hepatoprotectors, hemorrhagic fever with renal syndrome, Remaxol®

For citation: Shuldyakov AA, Lyapina EP, Smagina AN, Lisko OB. Features of complex therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome against the background of liver damage. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1211–1216. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203078

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – одна из наиболее часто регистрируемых в мире природно-очаговых инфекций, показатели заболеваемости которой варьируют в последние годы на территории Российской Федерации в пределах 5 на 100 тыс. населения, вместе с тем значительно превышая их в очагах заболевания (в том числе в Поволжском регионе) [1, 2]. Так, в Са-

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Шульдяков Андрей Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней. E-mail: shuldaykov@mail.ru

✉**Andrey A. Shuldyakov.** E-mail: shuldaykov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3009-9262

Ляпина Елена Павловна – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней

Elena P. Lyapina. ORCID: 0000-0001-6116-0567

Смагина Анна Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней

Anna N. Smagina. ORCID: 0000-0001-5139-2188

Лиско Ольга Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней

Olga B. Lisko. ORCID: 0000-0001-9429-1723

 https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203078

ратовской области в 2019 г. отмечен резкий подъем госпитальной заболеваемости ГЛПС, всего лечение в условиях стационара получили более 3,1 тыс. больных, среди которых значительный удельный вес составляли пациенты со средне- и тяжелыми формами болезни с формированием почечной недостаточности (ПН), а также поражением печени и других органов.

В структуре клинико-лабораторных синдромов, определяющих картину ГЛПС в острый период заболевания, одним из часто встречающихся является цитолиз с преимущественным повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Часто рост показателей АЛТ, АСТ сопровождается увеличением размеров печени, нарушениями билирубинового обмена, снижением протромбинового индекса (ПТИ), что в совокупности свидетельствует о глубокой вовлеченности печени в патологический процесс при ГЛПС [3–5].

На современном этапе в лечении заболеваний, протекающих с поражением печени различного генеза, используют комбинированные медикаменты, в состав которых входит янтарная кислота (Реамберин, Цитофлавин и др.). Из отечественных препаратов наиболее часто в этих ситуациях применяют Ремаксол®, обладающий гепатопротективным действием и реализующий биологические эффекты посредством входящих в его состав активных компонентов: янтарной кислоты, рибоксина, никотинамида, метионина, натрия, калия, магния хлорида [6–8]. В инструкции по применению препарата заявленными показаниями являются функциональные поражения печени (острые и хронические вирусные гепатиты, токсическое поражение печени, алкогольная болезнь печени). С учетом высокого потенциала препарата Ремаксол® как метаболического корректора, активно влияющего на репаративные процессы в организме, представляет интерес исследование эффективности данного средства для восстановления функций печени у пациентов с ГЛПС с цитолитическим синдромом.

Цель исследования – оценка эффективности гепатопротективной поддержки у пациентов с ГЛПС с цитолитическим синдромом путем использования комбинированного препарата Ремаксол®.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели проведено обследование 60 пациентов с ГЛПС. Критерии включения: больные ГЛПС среднетяжелой формы в олигоанурический период с подтвержденным лабораторными методами диагнозом в возрасте от 20 до 50 лет, с подъемом показателей АЛТ, АСТ не менее чем в 2 раза от верхней границы нормы (референсный диапазон – РД 2–40 Ед/л) в первые 3–5 дней с момента госпитализации.

В исследование не включали больных с сопутствующими острыми инфекционными заболеваниями другой этиологии, хроническими заболеваниями внутренних органов в стадии обострения, острыми и хроническим вирусными гепатитами, онкологическими заболеваниями любой локализации, хроническим алкоголизмом, беременных, отказавшихся от участия в работе на любом этапе, с нарушениями протокола исследования. Пациенты поступали в среднем на 4,8±0,9 дня от начала болезни. Обследованы 43 (71,7%) мужчины, 17 (28,3%) женщин, средний возраст пациентов составил 41,4±2,3 года.

При постановке диагноза и оценке тяжести ГЛПС учитывали данные эпидемиологического анамнеза, клиническую картину, степень выраженности основных синдромов (интоксикации, ПН, гипертермического, геморрагического синдромов), наличие осложнений [3, 9–11]. Во всех случаях диагноз подтверждался лабораторно (метод флюоресцирующих суммарных антител к вирусу ГЛПС, определяемых в парных сыворотках, и/или исследование специфических иммуноглобулинов классов M и G к вирусу ГЛПС с помощью иммуноферментного, иммунохроматографического анализов, а также детекция нуклеиновых кислот вируса методом полимеразной цепной реакции).

Все пациенты, включенные в исследование, разделены на 2 группы: в 1-й группе – основной (30 человек) – пациенты получали в качестве гепатопротективной поддержки внутривенные инфузии препарата Ремаксол® (400,0 мл) на протяжении 10 дней, во 2-й группе – контрольной (30 участников) – активное плацебо (400,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида) на протяжении 10 дней. Общий объем жидкости, состав инфузионных и пероральных растворов корригировались с учетом выраженности ПН, гемодинамических параметров, электролитных сдвигов, необходимости коррекции кислотно-основного баланса.

Дизайн исследования: открытое, рандомизированное, сравнительное. Анализ гепатопротективных возможностей препарата Ремаксол® как средства метаболической поддержки у больных ГЛПС осуществлялся на основании клинических характеристик, лабораторных показателей в динамике наблюдения. Различий по применению других препаратов в составе комплексной терапии между группой контроля и основной не было.

Статистически значимых отличий по полу, возрасту, срокам госпитализации, наличию сопутствующих заболеваний среди пациентов изучаемых групп до начала лечения не было.

Полученные результаты обрабатывали статистически с помощью компьютера и пакетов программ для статистической обработки Microsoft Excel for Windows 4,0 (Microsoft Corp.) и Statistica 12.0. Использованы непараметрические критерии оценки: критерий МакНемара χ^2 (A/D) и (B/C) – сравнение 2 зависимых групп по качественному признаку; точный критерий Фишера (двусторонний) – сравнение 2 независимых групп по качественному признаку; критерий Уилкоксона – сравнение 2 зависимых групп по количественному признаку; критерий Манна–Уитни – сравнение 2 независимых групп по количественному признаку. Различия расценивались как статистически значимые при $p<0,05$.

Результаты

Анализ клинической картины у 60 больных со среднетяжелой формой ГЛПС позволил установить, что на современном этапе это инфекционное заболевание сохраняет свои основные клинические признаки [12–14], которые позволяют диагностировать данную патологию и проводить дифференциальный диагноз. При оценке соматических жалоб пациентов, а также результатов лабораторных исследований до начала инфузионной терапии установлено отсутствие значимых различий по основным клиническим и лабораторным параметрам между группами (**табл. 1**).

При оценке основных клинических проявлений ГЛПС у больных со среднетяжелыми формами, которые отражают развитие ПН (снижение диуреза, тошнота/рвота, икота, боли в поясничной области, астенизация), а также показатели креатинина в 2 группах в динамике заболевания, можно отметить, что в 1-й группе (Ремаксол®) по окончании инфузий патологические симптомы встречались несколько реже, чем во 2-й, однако достоверных различий ни по одному из параметров не зафиксировано (**табл. 2**). Сходная тенденция отмечалась и по уровню креатинина (**табл. 3**).

Таблица 1. **Частота встречаемости клинико-лабораторных проявлений ГЛПС у больных основной и контрольной групп до начала инфузионной терапии, %**

Table 1. **The frequency of clinical and laboratory manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in patients of the main and control groups before the start of infusion therapy, %**

Симптомы / лабораторные показатели	Группа		*p**
	основная (Ремаксол®), *n*=30	контрольная (плацебо), *n*=30	
Астенический синдром	100,0	100,0	1,00
Лихорадка (выше 38°С)	23,3	26,7	0,76
Снижение аппетита	80,0	76,7	0,76
Боли в области поясницы	93,3	90	0,64
Тошнота, рвота	53,3	46,7	0,61
Геморрагическая сыпь	26,7	23,3	0,76
Кровоизлияния в склеры	16,7	16,7	1,00
Болезненность при пальпации в правом подреберье	30,0	26,7	0,78
Гепатомегалия	20,0	16,7	0,74
Икота	13,3	10,0	0,69
Снижение диуреза менее 1000 мл/сут	26,7	30,0	0,78
Систолическое давление >150 мм рт. ст.	33,3	30,0	0,78
Тахикардия >100 уд/мин	23,3	30,0	0,56
Протеинурия >0,5 г/л (РД 0,14–0,3 г/л)	90	93,3	0,64
Эритроцитурия >5 в поле зрения (РД 0–3 в поле зрения)	53,3	50	0,80
Уровень креатинина >200 мкмоль/л (РД 44–115 мкмоль/л)	53,3	56,7	0,80
Анемия, Hb<100 г/л (РД 120–160 г/л)	6,7	6,7	1,00
ПТИ<90% (РД 95–105%)	6,7	3,3	0,55
Тромбоциты < 100 тыс. Ед/мкл (РД 200–400 тыс. Ед/мкл)	70	66,7	0,78

*Значение *p* при определении разницы между 2 пропорциями (показатели основной и контрольной групп).

Клинико-лабораторные показатели геморрагического синдрома, во многом специфичные именно для геморрагических лихорадок, включая ГЛПС (кровоизлияния в склеры, геморрагическая сыпь, тромбоцитопения), в 2 группах постепенно редуцировались к 11–12-му дню наблюдения без значимых различий (**см. табл. 2**).

При обследовании пациентов ГЛПС, включенных в протокол исследования, до начала инфузионной терапии закономерно констатировано умеренное (более чем в 2 раза) повышение показателей АЛТ, АСТ (в соответствии с критериями включения в исследование). Вместе с тем уровень лактатдегидрогеназы превышал верхнюю границу нормы в обеих группах не более чем на 10%. Все это позволило связать повышение аминотрансфераз у обследованных именно с поражением печени. В динамике на 11–12-й день сравнительный анализ по показателям АЛТ, АСТ позволил выявить достоверное более быструю нормализацию параметров под воздействием препарата Ремаксол®. Аналогичными были и данные по динамике уровня щелочной фосфатазы, что, вероятно, отражает и позитивное влияние комбинированного препарата на лабораторные маркеры синдрома холестаза, который также может встречаться у больных ГЛПС [15]. Необходимо отметить, что нормализация размеров печени, параметров билирубинового обмена в 1-й группе также проходила быстрее, однако без достоверных различий со 2-й группой (**см. табл. 2, 3**).

При анализе переносимости инфузий препарата Ремаксол® у всех пациентов (30 человек) основной группы за период проведения исследования не отмечено никаких побочных и нежелательных эффектов.

Обсуждение

Дезинтоксикационная терапия больных с проявлениями острой ПН всегда являлась крайне сложной проблемой практической медицины, поэтому поиск оптимальных инфузионных сред, подобранных в соответствии с ведущими клинико-лабораторными синдромами заболевания, – одна из приоритетных задач медицинских исследований. У больных ГЛПС в ряде случаев развития патологии наряду с классическими симптомами/синдромами (острой ПН, геморрагическим, астеническим, интоксикационным синдромами) отмечаются признаки поражения печени, преимущественно в виде цитолиза [3, 16]. В нашем исследовании акцент сделан именно на этой группе больных, а выбор препарата Ремаксол® в качестве средства гепатотропной поддержки обусловлен большим опытом использования данной инфузионной среды при поражениях печени различного генеза. Позитивные эффекты Ремаксол® на цитолитические и холестатические процессы у включенных в исследование пациентов позволяют обсуждать Ремаксол® как препарат выбора при ГЛПС с признаками поражения печени, безусловно,

 https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203078

Таблица 2. **Динамика клинических проявлений у больных ГЛПС основной и контрольной групп на фоне проводимой терапии**

Table 2. **Dynamics of clinical manifestations in patients with HFRS of the main and control groups against the background of ongoing therapy**

Симптомы	Основная группа (Ремаксол®), *n*=30		P(A/D)/ P(B/C)**	Контрольная группа (плацебо), *n*=30		*p*(A/D)/ *p*(B/C)**	*p****
	0-й день (симптом есть), абс.	11–12-й день (симптом есть), абс.*		0-й день (симптом есть), абс.	11–12-й день (симптом есть), абс.*		
Астенический синдром	30	14	0,0237/0,0002	30	18	0,1124/0,0015	0,438
Боли в области поясницы	28	4	0,6831/0,0000	27	5	0,7237/0,0000	0,737
Тошнота, рвота	16	2	0,0060/0,0005	14	4	0,0139/0,0044	0,671
Снижение диуреза менее 1000 мл/сут	8	1	0,0000/0,0233	9	2	0,0002/0,0233	1,000
Икота	4	0	Не может быть вычислена	3	0	Не может быть вычислена	Не может быть вычислена
Тяжесть в правом подреберье	8	5	0,0021/0,248	7	6	0,0030/1,000	1,000
Болезненность при пальпации в правом подреберье	9	5	0,0033/0,1336	8	6	0,0046/0,4795	1,000
Гепатомегалия	6	1	0,0000/0,0412	5	2	0,0000/0,2482	1,000
Геморрагическая сыпь	8	1	0,0000/0,0233	7	1	0,0000/0,0412	1,000
Кровоизлияния в склеры	5	1	0,0000/0,1336	5	1	0,0000/0,1336	1,000
Тромбоциты < 100 тыс. Ед/мкл (РД 200–400 тыс. Ед/мкл)	1	1	0,0269/0,0000	20	2	0,0433/0,0001	1,000

*Пациенты с появлением данных симптомов на фоне лечения отсутствовали; **значение *p* при вычислении критерия МакНемара χ^2 (A/D) и (B/C); ***значение *p* при вычислении точного критерия Фишера (двустороннего).

Таблица 3. **Динамика лабораторных показателей у больных ГЛПС основной и контрольной групп на фоне проводимой терапии (*M*±*m*)**

Table 3. **Dynamics of laboratory parameters in patients with HFRS of the main and control groups against the background of ongoing therapy (*M*±*m*)**

Параметр		Группа			
		основная (Ремаксол®), *n*=30		контрольная (плацебо), *n*=30	
показатель	РД	День терапии			
		0-й	11–12-й	0-й	11–12-й
АЛТ	2–40 Ед/л	96,7±2,1*	43,7±1,8**	93,3±2,5*	56,7±2,0
АСТ	2–40 Ед/л	99,10±2,8*	46,2±1,4**	96,7±3,1*	59,3±1,9
Лактатдегидрогеназа	120–250 Ед/л	292,2±25,9*	157,4±35,9	302,1±22,3*	191,5±27,2
Общий билирубин	3,4–17,1 мкмоль/л	23,7±2,1*	17,7±2,7	24,1±2,7	19,9±2,4
Щелочная фосфатаза	35–130 Ед/л	186,2±21,4*	146,8±8,4**	193,2±25,2*	167,9±5,1
Креатинин	44–115 мкмоль/л	196,2±8,4*	146,2±12,4	189,7±9,4*	149,1±11,9
ПТИ	95–105%	90,1±8,8	96,2±6,4	91,3±6,7	94,9±5,1
Тромбоциты	200–400 тыс. Ед/мкл	76,7±7,4*	98,9±15,1	81,2±6,9*	96,2±12,3

*Различия значимы (p<0,05) при сравнении показателей внутри группы перед началом лечения препаратом Ремаксол® (0-й день терапии) и по окончании курса (10–12-й день лечения; критерий Уилкоксона); **различия значимы (p<0,05) при сравнении показателей основной и контрольной групп после курса терапии (критерий Манна–Уитни).

при этом нельзя забывать обо всех лимитирующих инфузионную терапию факторах, связанных с наличием ПН у пациентов с ГЛПС.

Заключение

Таким образом, использование препарата Ремаксол® – корректора клеточного метаболизма и регулятора энергетического обмена клеток – в составе комплексной патогенетической терапии больных ГЛПС с поражением печени позволяет ускорить исчезновение цитолитического синдрома, а также лабораторных показателей холестаза. Ремаксол® хорошо переносится пациентами, и при его применении не выявлено побочных эффектов, требующих отмены данного препарата.

Раскрытие интересов. Статья подготовлена при поддержке ООО «Полисан». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Disclosure of interest. This article was prepared with support "Polisan" LLC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «Полисан». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by "Polisan" LLC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ГУЗ «СГКБ №2 им. В.И. Разумовского» (протокол №3 от 27.04.2018). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee at the Razumovsky City Clinical Hospital No. 2 (protocol No. 3 dated 27.04.2018). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
ПН – почечная недостаточность
ПТИ – протромбиновый индекс
РД – референсный диапазон

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Савицкая Т.А., Иванова А.В., Исаева Г.Ш., и др. Оценка эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в мире и России, прогноз на 2020 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020;(2):62-70 [Savitskaya TA, Ivanova AV, Isaeva GSh, et al. Assessment of epidemiological situation on hemorhhagic fever with renal syndrome around the world and in Russia, Forecast for 2020. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2020;(2):62-70 (in Russian)]. DOI:10.21055/0370-1069-2020-2-62-70
2. Иванова А.В., Попов Н.В., Пакскина Н.Д., и др. Эпидемиологическая активность природных очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом на территории Российской Федерации в 2013–2017 гг. и прогноз на 2018 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2018;(1):16-21 [Ivanova AV, Popov NV, Pakskina ND, et al. Epidemiological activity of hemorrhagic fever with renal syndrome foci in the territory of the Russian Federation in 2013–2017 and forecast for 2018. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2018;(1):16-21 (in Russian)]. DOI:10.21055/0370-1069-2018-1-16-21
3. Павелкина В.Ф., Ускова Ю.Г. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: клинико-патогенетические и терапевтические аспекты. *Вестник Мордовского университета.* 2017;27(3):315-29 [Pavelkina VF, Uskova YuG. Hemorrhagic fever with renal syndrome: clinical, pathogenetic and therapeutic aspects. *Mordovia University Bulletin.* 2017;27(3):315-29 (in Russian)]. DOI:10.15507/0236-2910.027.201703.315-329
4. Zhao H, Dou Y, Wang Y, et al. Clinical characteristics of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2008;22(1):12-4 (in Chinese). PMID:18414688
5. Clement J, LeDuc JW, McElhinney LM, et al. Clinical characteristics of ratborne seoul hantavirus disease. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(2):387-8. DOI:10.3201/eid2502.181643
6. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., Шульдяков А.А. Применение ремаксола в качестве гепатопротектора при длительной психофармакотерапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(4):43-6 [Filippova NV, Baryl'nik IuB, Shuldyakov AA. The efficacy of remaxol as a hepatoprotective agent in long-term psychopharmcotherapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(4):43-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201911901143
7. Шульдяков А.А., Смагина А.Н., Рамазанова К.Х., и др. Патогенетические подходы к коррекции сосудистого звена гомеостаза при COVID-19: обзор. *Терапевтический архив.* 2023;95(11):1004-8 [Shuldyakov AA, Smagina AN, Ramazanova KKh, et al. Pathogenetic approaches to the correction of vascular homeostasis in patients with COVID-19: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(11):1004-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.11.2024878
8. Стельмах В.В., Козлов В.К., Иванова В.Ф., Самусенко И.А. Эффективность инфузионного гепатопротекторного препарата ремаксол в патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов на цирротической стадии. *Терапевтический архив.* 2015;87(8):67-72 [Stelmakh VV, Kozlov VK, Ivanova VF, Samusenko IA. Efficacy of the infusion hepatotropic drug remaxol in the pathogenetic therapy for cirrhotic stage chronic viral hepatitides. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2015;87(8):67-72 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201587867-72

9. Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России. *Медицинский совет.* 2017;(5):156-61 [Morozov VG, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK, Tkachenko EA. Clinical manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(5):156-61 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-5-156-161
10. Wang WJ, Zhao J, Yang JS, et al. Clinical analysis of patients with acute pancreatitis complicated with hemorrhagic fever with renal syndrome and acute biliary pancreatitis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(5):18916. DOI:10.1097/MD.0000000000018916
11. Yang X, Yu C, Chen Y, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome complicated by acute pancreatitis, high intraocular pressure, and pulmonary involvement: A case report. *Infect Drug Resist.* 2024;17:1919-25. DOI:10.2147/IDR.S454049
12. Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023 [Infektsionnye bolezni: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. ND Iushchuka, IuIa Vengerova. Moscow: GEOTAR-Media, 2023 (in Russian)].
13. Jiang H, Du H, Wang LM, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome: Pathogenesis and clinical picture. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;6:1. DOI:10.3389/fcimb.2016.00001
14. Tariq M, Kim DM. Hemorrhagic fever with renal syndrome: Literature review, epidemiology, clinical picture and pathogenesis. *Infect Chemother.* 2022;54(1):1-19. DOI:10.3947/ic.2021.0148
15. Ибрагимов Б.А., Алтынова А.Ф., Мирсаева Г.Х., Камилов Ф.Х. Функциональное состояние печени в отдаленные сроки катамнестического периода у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2016;11(6):47-50 [Ibragimov BA, Altynova AF, Mirsaeva GKh, Kamilov FKh. Liver functional state in the long-term follov-up period in patients after hemorrhagic fever with renal syndrome. *Medical Bulletin of Bashkortostan.* 2016;11(6):47-50 (in Russian)].
16. Ускова Ю.Г., Павелкина В.Ф. Оптимизация патогенетической терапии при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. *Практическая медицина.* 2019;17(8):90-6 [Uskova YuG, Pavelkina VF. Optimizing the pathogenetic therapy for hemorrhagic fever with renal syndrome. *Practical Medicine.* 2019;17(8):90-6 (in Russian)]. DOI:10.32000/2072-1757-2019-8-90-96

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.10.2024

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203041

BY-NC-SA 4.0

ОБЗОР

Ребамипид – тридцатилетний опыт применения

Н.В. Бакулина, В.А. Пономаренко✉, И.Г. Бакулин

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обзорная статья описывает 30-летнюю практику применения цитопротектора ребамипида. Продемонстрированы варианты использования лекарственного препарата в Южной Корее и России при различных формах патологии желудочно-кишечного тракта, включая гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, функциональную и органическую диспепсии, хронические гастриты, язвенную болезнь желудка, в том числе ассоциированные с *H. pylori*, воспалительные заболевания кишки, синдром раздраженной кишки, а также в качестве канцеропревентивного препарата. Особое внимание уделено лекарственно-индуцированным поражениям, учитывая бесконтрольный прием нестероидных противовоспалительных препаратов и высокую распространенность сердечно-сосудистой патологии, требующей назначения антитромботических средств с ульцерогенным действием.

Ключевые слова: ребамипид, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы протонной помпы, заболевания желудочно-кишечного тракта

Для цитирования: Бакулина Н.В., Пономаренко В.А., Бакулин И.Г. Ребамипид – тридцатилетний опыт применения. Терапевтический архив. 2024;96(12):1217–1222. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203041

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Rebamipide: thirty years of experience. A review

Natalia V. Bakulina, Viktoriia A. Ponomarenko✉, Igor G. Bakulin

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The review article describes the 30-year practice of using the cytoprotector rebamipide. The use of the drug in South Korea and Russia in various gastrointestinal disorders, including gastroesophageal reflux disease, functional and organic dyspepsia, chronic gastritis, gastric ulcer, including those associated with *H. pylori*, inflammatory bowel diseases, irritable bowel syndrome, and as a carcinopreventive agent has been demonstrated. Particular attention is paid to drug-induced conditions, given the uncontrolled use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the high prevalence of cardiovascular diseases, which requires the use of antithrombotic drugs with ulcerogenic action.

Keywords: rebamipide, non-steroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, gastrointestinal diseases

For citation: Bakulina NV, Ponomarenko VA, Bakulin IG. Rebamipide: thirty years of experience. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1217–1222. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203041

Введение

Ребамипид является одним из широко используемых препаратов для лечения гастроэнтерологической патологии в медицинской практике Южной Кореи. В 2021 г. в мире продано 3 811 972 675 упаковок ребамипида на сумму 283 017 418 евро. Лидеры продаж – Япония, где потребление на 1 тыс. человек с поправкой на численность населения (DDD/Pax) 6,3735, и Корея – DDD/Pax 5,4194. Для сравнения в Российской Федерации DDD/Pax существенно ниже и составляет 0,1475 (данные предоставлены IQVIA). Обращает на себя внимание то, что в 2020 г. в Корее ребамипид включен в Клинические рекомендации по функциональной диспепсии как препарат, который снижает проявления этого синдрома, улучшая состояние слизистой оболочки желудка и течение хронического гастрита [1]. В России ребамипид входит в Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению гастрита, в том числе ассоциированного с *Helicobacter pylori* [2, 3].

В обновленных клинических рекомендациях 2024 г. «Гастрит и дуоденит» Российской гастроэнтерологической ассоциации ребамипид рекомендован к применению:

- в качестве меры повышения эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* и лучшей ее переносимости (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1);
- пациентам с эрозивным гастритом и дуоденитом, в том числе на фоне приема нестероидных противовоспалительных (НПВП) и противоревматических препаратов (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств – 2);

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Пономаренко Виктория Александровна** – аспирант каф. внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации. E-mail: ponomarenkotori@mail.ru

Бакулина Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, доц., проректор по науке и инновационной деятельности

Бакулин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, декан лечебного фак-та, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса

✉**Viktoriia A. Ponomarenko.** E-mail: ponomarenkotori@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0377-6635

Natalia V. Bakulina. ORCID: 0000-0003-4075-4096

Igor G. Bakulin. ORCID: 0000-0002-6151-2021

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203041

- с целью потенцирования защитных свойств слизистой оболочки пациентам с хроническим гастритом, в том числе атрофическим (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств – 2);
- для купирования симптомов диспепсии как в монотерапии, так и в составе комплексного лечения (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1) [4].

При поиске с использованием ключевых слов «ребамипид», «Корея» в текстовых библиографических базах данных PubMed/MEDLINE отмечается положительная тенденция в опубликовании научно-исследовательских работ. Так, в Южной Корее с 1995 по 2009 г. суммарно опубликовано 38 научных трудов, а с 2010 г. по настоящее время – 84, что актуализирует освещение данной темы.

В настоящее время ребамипид рассматривается как гастро- и энтеропротектор. В медицинской практике Южной Кореи его используют при лекарственно-индуцированных поражениях пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), в том числе при пищеводе Барретта, первичной (функциональной – ФД) и вторичной (органической) диспепсии, хронических гастритах (в том числе атрофических и постэрадикационных), язвенной болезни желудка, для повышения эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*, при синдроме раздраженной кишки (СРК), воспалительных заболеваниях кишечника, а также в качестве канцеропревентивного препарата.

В Корее ребамипид чаще других лекарственных препаратов назначался при хроническом гастрите, язве желудка, фиброзе, в том числе циррозе, печени. Он был лидирующей после прокинетика мозаприда молекулой при ГЭРБ, эзофагите, хроническом холецистите, ФД, симптомах тошноты, рвоты, изжоги. Отмечалась высокая частота применения ребамипида при СРК и болях в животе (данные предоставлены IQVIA); **рис. 1**.

В России ребамипид доступен под торговым наименованием Ребагит® и применяется по 1 таблетке 3 раза в сутки. Фундаментальные исследования ребамипида в отечественной литературе не описаны. Большинство опубликованных работ носят обзорный характер [5–10] и датированы после 2015 г., что во многом объясняет низкую частоту потребления ребамипида в сравнении со странами Азии. Немногочисленные клинические исследования посвящены использованию ребамипида у пациентов в составе комплексной терапии эрозивно-язвенных, в том числе при хеликобактерной инфекции [11, 12], и НПВП-индуцированных поражений гастродуоденальной зоны [13]. Интерес представляет опыт применения ребамипида в лечении постлучевого колита [14].

Несмотря на 10-летний опыт применения ребамипида в России, частота назначения препарата недостаточна. Так, в исследовании Л.В. Тарасовой и соавт. опрошено 100 врачей амбулаторного звена и 100 пациентов с ревматическими заболеваниями, которые были направлены терапевтами / врачами общей практики на консультацию к ревматологу. После анализа медицинской документации пациентов выявили, что в 95% случаев врачи назначали гастропротекцию ингибиторами протонной помпы (ИПП). Ребамипид не назначен ни в одном случае, несмотря на то, что 4% опрошенных упомянули о его использовании в анкетах [15].

Профилактика лекарственно-индуцированных повреждений ЖКТ

Ребамипид часто применяется для профилактики повреждений слизистой оболочки желудка и кишечника, которые могут возникнуть при длительном приеме НПВП [16].

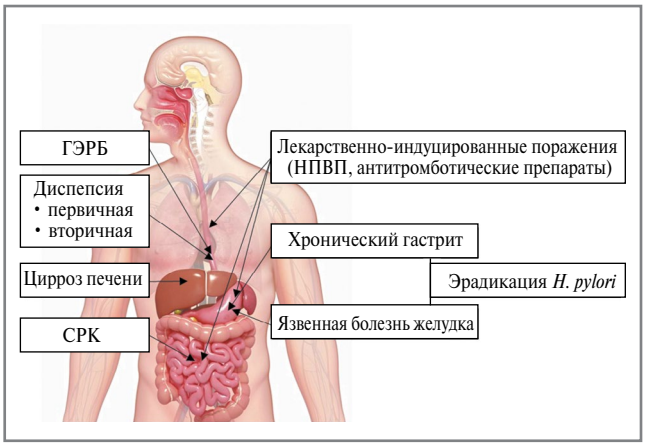


Рис. 1. **Варианты применения лекарственного препарата ребамипид, описанные в клинических исследованиях в Южной Корее.**

Fig. 1. **Rebamipide use cases described in clinical studies in South Korea.**

В связи с растущим в последнее время беспокойством по поводу безопасности ИПП терапия ребамипидом может стать альтернативным вариантом лечения пациентов [17]. Это особенно важно для пациентов, страдающих от боли в суставах или ревматических заболеваний.

Антитромботические средства, такие как ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, варфарин и пероральные антикоагулянты прямого действия, могут вызывать или проявлять повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что говорит о возможностях использования ребамипида у кардиологических пациентов [18–21].

В Медицинском центре Самсунг с 2002 по 2019 г. проводили ретроспективное когортное исследование с участием 195 817 пациентов, которым назначали средства, повреждающие слизистую оболочку ЖКТ. Доказано, что ребамипид, как и ИПП, оказался высокоэффективным в предотвращении снижения уровня гемоглобина в крови (>2 г/дл) [22].

Аналогичные данные получены в исследовании 9133 пациентов с остеоартритом или ревматоидным артритом, которые принимали НПВП в течение ≥1 мес [23].

Известно, что риск аспирационной пневмонии увеличивается у маломобильных пациентов на фоне приема ИПП и антагонистов H_2-рецепторов за счет ослабления бактерицидного действия соляной кислоты в желудке [24, 25]. Так, например, в научных работах корейских ученых описаны случаи аспирационной пневмонии у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, принимавших ИПП и антагонисты H_2-рецепторов. При лечении иными гастропротективными средствами, в частности ребамипидом, данная корреляция не прослеживалась, что диктует возможное его использование в группах тяжелых пациентов [26].

Для оценки эффективности ребамипида по сравнению с мизопростолом для профилактики НПВП-гастропатии проведено исследование среди 479 пациентов, нуждающихся в непрерывном лечении НПВП. Участников случайным образом распределили по группам, где они получали 100 мг ребамипида 3 раза в день или 200 мкг мизопростола 3 раза в день в течение 12 нед. Первичной конечной точкой анализа стала частота возникновения язв желудка при про-

ведении видеоэзофагогастродуоденоскопии через 12 нед лечения. Согласно результатам исследования ребамипид может предотвратить язву желудка при использовании с НПВП и уменьшить желудочно-кишечные симптомы, связанные с приемом НПВП: частота возникновения язв желудка была одинаковой в группах ребамипида и мизопростола (20,3% против 21,9%; p=0,6497). Общий балл тяжести желудочно-кишечных симптомов был значительно ниже в группе ребамипида, чем в группе мизопростола (p=0,0002). Количество использованного антацида было значительно ниже в группе ребамипида, чем в группе мизопростола (p=0,0258). Если принять во внимание возможность несоблюдения режима лечения и потенциальные побочные эффекты мизопростола, ребамипид оказывается клинически эффективной и безопасной альтернативой [27].

Улучшение симптомов диспепсии и энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения

Симптомы диспепсии, такие как вздутие, тошнота, отрыжка и дискомфорт в животе, могут значительно ухудшать качество жизни. Ребамипид помогает снизить интенсивность этих симптомов и улучшить общее самочувствие пациентов.

Аддитивный эффект ребамипида описан в сочетании с ИПП для модификации белков плотных соединений слизистой оболочки пищевода на крысиной модели ГЭРБ. Экспрессия клаудина-3 и 4 значительно выше в группе ИПП и ребамипида, чем в контрольной группе (ИПП). Это лечение может быть связано с облегчением симптомов ГЭРБ [28].

В России проведено исследование, где изучалось влияние ребамипида на активность дисахаридаз у 13 пациентов с энтеропатией и нарушением мембранного пищеварения. Пациентам в течение 12–24 нед ежедневно назначали ребамипид в дозе 300 мг. Улучшение переносимости пищевых продуктов наблюдалось у 9 пациентов, метеоризм купирован у 3 пациентов и стал менее выражен у 7. Боли и дискомфорт в животе регрессировали у 3 пациентов и уменьшились у 8. Ускорение кишечного транзита отмечено у 4 пациентов. Активность мальтазы выросла на 64%, глюкоамилазы – на 82%, сахаразы – на 97%. Достоверность этих изменений оценивалась с помощью Т-критерия Вилкоксона. Таким образом, при длительном применении ребамипид способен увеличить активность дисахаридаз в слизистой оболочке тонкой кишки, что приводит к устранению метеоризма, болей в животе и нарушений стула, связанных с непереносимостью углеводов [29–31].

В другом отечественном исследовании проводили оценку эффективности и безопасности применения ребамипида в ходе 8-недельной терапии у пациентов с ФД и/или СРК. В результате исследования доказано, что применение данного препарата в составе базовой терапии приводит к статистически значимому улучшению клинического состояния пациентов и достоверному снижению уровня зонулина в сыворотке крови [32].

Лечение рефлюкс-эзофагита

Риск эзофагита связан с наличием хиатальной грыжи, повышенным индексом массы тела и дуоденогастральным рефлюксом. Изменение образа жизни и использование лекарственных препаратов для контроля pH желудка являются основой для лечения. Однако некоторые исследования демонстрируют влияние окислительного стресса при рефлюксных заболеваниях пищевода [33], в связи с чем применение препаратов, блокирующих активные формы кислорода, находят возможным применять при комбинированном лечении.

Так, 4-недельный курс комбинированной терапии эзомепразолом и ребамипидом более эффективен для лечения рефлюкс-эзофагита, чем монотерапия эзомепразолом [34].

In vitro изучено влияние ребамипида на CagA-индуцированную способность раковых стволовых клеток к самообновлению (CagA – цитотоксин-ассоциированный белок гена *cagA H. pylori*. – Прим. автора). У пациентов с хеликобактерной инфекцией реализуется канцеропротективное действие путем супрессии β-катенина через микроРНК-320a и микроРНК-4496 [35].

В другом исследовании изучено CagA-индуцированное воздействие на эпителиальные клетки желудка, включая морфологические изменения, продукцию интерлейкина (ИЛ)-8 и активность сигнального пути нуклеарного фактора каппа-би. Результаты позволили предположить потенциальную защитную роль ребамипида посредством нормализации zonula occludens, снижения ИЛ-8, ингибирования нуклеарного фактора каппа-би [36].

Повышение эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*

Для повышения эффективности и безопасности лечения инфекции *H. pylori* необходимо искать способы оптимизации стандартных схем эрадикационной терапии.

Д.Н. Андреев и соавт. систематизировали данные о доступных методах оптимизации эрадикационной терапии, таких как добавление висмута (увеличение эффективности на 10–20%), применение ребамипида (11,9%), использование пробиотиков в качестве адъювантной терапии (8,1–13%) или увеличение доз ИПП (8%).

В ходе проспективного рандомизированного исследования показано, что ребамипид в составе тройной схемы эрадикационной терапии *H. pylori* увеличивает эффективность лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Эрадикационная терапия 1-й линии была назначена 94 пациентам на 10 дней. Группы пациентов отличались тем, что 1-я получала только тройную схему, 2-я – тройную схему с добавлением ребамипида, а 3-я – тройную схему с ребамипидом и пролонгацией его приема до 20 дней. Эффективность эрадикации *H. pylori* составила 77,7% (intention-to-treat – ITT) и 82,3% (per protocol – PP) в 1-й группе, 81,8% (ITT) и 84,4% (PP) во 2-й, 84% (ITT) и 87,5% (PP) в 3-й. Применение ребамипида улучшало эффективность эрадикации как во время одновременного применения (отношение шансов 1,16, 95% доверительный интервал – ДИ 0,32–4,24), так и при последующем продолжении лечения (отношение шансов 1,5, 95% ДИ 0,34–6,7). Отмечалась более значимая эндоскопическая динамика заживления эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к 21 и 28-м суткам в 3-й группе пациентов [37–39].

Добавление ребамипида к двухкомпонентной схеме эрадикации *H. pylori* также имело количественные и качественные преимущества, такие как увеличение скорости эрадикации, снижение окислительного стресса и уровней цитокинов, вызываемых инфекцией *H. pylori*. В корейском исследовании 57 пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки лечили либо лансопразолом 30 мг и амоксициллином 1500 мг (группа ЛА; 21 пациент), либо лансопразолом 30 мг + амоксициллин 1500 мг + ребамипид 300 мг (группа ЛАМ; 36 пациентов) в течение 2 нед. Показатели эрадикации между этими группами статистически значимо различались (p<0,05) и составили по схеме ЛА – 57,4%, по схеме ЛАМ – 75,0%. Уровни малонового диальдегида и активность миелопероксидазы были значи-

тельно ниже в группе ЛАМ, чем в группе ЛА. Уровни цитокинов ИЛ-1, 6, 8, фактора некроза опухоли α, индекс апоптоза и индуцируемая NO-синтаза значительно снизились после лечения *H. pylori*, особенно в группе ЛАМ [40].

Помимо этого, в исследовании J. Kim и соавт. впервые показано, что ребамипид оказывает двойное действие на секрецию простагландина E2 слизистой оболочки желудка. С одной стороны, он усиливает секрецию простагландина E2 в эпителиальных клетках желудка, что способствует цитопротекции, а с другой – дозозависимо подавляет ее в нейтрофилах слизистой оболочки желудка, ответственных за сохранение воспаления при инфицировании *H. pylori*, не оказывая при этом влияния на апоптоз нейтрофилов, что требует проведения дальнейших исследований для выяснения механизмов поддержания продолжительности жизни нейтрофилов ребамипидом [41]. В дополнение к этому в исследовании B. Han и соавт. продемонстрирована способность ребамипида инактивировать свободные радикалы, уменьшая тем самым ассоциированное с *H. pylori* повреждение клеток слизистой оболочки желудка и оказывая влияние на ульцерогенез [42].

Лечение ребамипидом после эрадикации приводит к значительному снижению продукции хемокинов наряду с иммуноэкспрессией нитротирозина при *H. pylori*-ассоциированных язвах двенадцатиперстной кишки, тем самым оказывая регенеративное действие на слизистую оболочку желудка [43].

Снижение риска рака желудка

Заболеваемость раком желудка в Корее является одной из самых высоких в мире. Данные GLOBOCAN 2022 демонстрируют, что стандартизированный по возрасту уровень заболеваемости раком желудка на 100 тыс. человек в Корее составил 2,2 в возрасте 15–39 лет и увеличился до 59,6 в возрасте 45–59 лет [44].

Для оценки влияния ребамипида на профилактику рака желудка провели когортное исследование, в которое включали пациентов, перенесших эндоскопическую подслизистую диссекцию (ЭПД) по поводу ранних новообразований желудка в период с 2011 по 2014 г. В течение 73 416 человеко-лет наблюдения у 711 пациентов диагностирован рак желудка, в том числе у 377 – на фоне терапии ребамипидом в низких дозах и 334 – в высоких дозах (37 157,4 и 36 258,3 на 100 тыс. человеко-лет соответственно; p=0,052). С поправкой на возраст, пол и первоначальный диагноз применение высоких доз было связано со снижением риска рака желудка в популяциях высокого риска, которые проходят эндоскопическую резекцию для ранних новообразований желудка (отношение рисков 0,858, 95% ДИ 0,739–0,995; p=0,043) [45].

В другом исследовании, проведенном параллельно в пяти больницах в Корее, приняли участие 290 пациентов, перенесших ЭПД при аденоме желудка или раннем раке желудка. Пациентам назначали или комбинированную терапию ИПП и ребамипидом, или только ИПП. Оценивали скорость заживления язвы через 4 нед после ЭПД. Комбинированная терапия ИПП и ребамипидом имела более значимую 4-недельную скорость и качество заживления язвы, вызванную ЭПД, по сравнению с монотерапией ИПП, как в полном анализе (94,9% против 89,9%; p<0,0001), так и в анализе по протоколу (94,5% против 91,2%; p=0,020) [46].

Аналогично M. Takayama и соавт. описали 90 пациентов с ранним раком желудка, перенесших ЭПД, которым в течение 2 дней внутривенно вводили ИПП 20 мг лансопразола с последующим пероральным приемом 30 мг лансопразола в течение 5 дней, после чего пациентов случайным образом разделили на 2 группы, где они получали либо лансопразол (30 мг/сут перорально, n=45, группа ИПП), либо ребамипид (300 мг перорально 3 раза в день, n=45, группа ребамипида). При сравнении исходов язвы через 4 и 8 нед монотерапия ребамипидом была столь же эффективна, как и монотерапия ИПП. Кроме того, лечение ребамипидом экономически более эффективно, а также предотвращает образование грануляций [47].

Заключение

Благодаря своей безопасности и эффективности ребамипид набирает популярность среди врачей и пациентов. В настоящее время его применяют в составе комплексного лечения при множестве как функциональных, так и органических нозологий. Среди них особое место занимают различные варианты гастрита, в том числе атрофический, постэрадикационный. Ввиду роста антибиотикорезистентности важное значение имеет использование ребамипида в качестве лекарственного препарата, повышающего эффективность и безопасность эрадикации *H. pylori*. Ранее препаратом выбора в качестве гастропротекции при использовании НПВП для лечения болевого синдрома и антитромботических средств при сердечно-сосудистой патологии были ИПП. Однако в настоящее время отмечается новый тренд – применение ребамипида. В ряде клинических ситуаций данная альтернатива позволяет достичь хороших результатов лечения, улучшить качество жизни пациентов, снизить риск нежелательных явлений и осложнений. Особое значение имеет использование ребамипида в рамках канцеропревенции, однако требуется большее количество исследований для поиска новых точек приложения.

Раскрытие интересов. В подготовке материала принимала участие компания «Про.Мед.Прага». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Disclosure of conflict of interest. PRO.MED.CS Praha a.s. supported the preparation of the paper. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Про.Мед.Прага».

Funding source. The paper was prepared with the financial support of PRO.MED.CS Praha a.s.

Список сокращений

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИЛ – интерлейкин
ИПП – ингибиторы протонной помпы
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
СРК – синдром раздраженной кишки
ФД – функциональная диспепсия
ЭПД – эндоскопическая подслизистая диссекция
ITT – intention-to-treat
PP – per protocol

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Oh JH, Kwon JG, Jung HK, et al; Functional Dyspepsia Research Group and Clinical Practice Guidelines Group Under the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Clinical Practice Guidelines for Functional Dyspepsia in Korea. *J Neurogastroenterol Motil.* 2020;26(1):29-50. DOI:10.5056/jnm19209
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(4):70-99 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(4):70-99 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
3. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению H. pylori у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(6):72-93 [Ivashkin VT, Lapina TL, Maev IV, et al. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for H. pylori Diagnostics and Treatment in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(6):72-93 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
4. Гастрит и дуоденит. Клинические рекомендации. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/708_2. Ссылка активна на 30.09.2024 [Gastrit i duodenit. Klinicheskie rekomendatsii. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/708_2. Accessed: 30.09.2024 (in Russian)].
5. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., и др. Цитопротектор ребамипид в терапии воспалительных и эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта. *Терапевтический архив.* 2016;88(4):88-92 [Yakovenko EP, Agafonova NA, Ivanov AN, et al. The cytoprotective drug rebamipide in therapy for inflammatory and erosive-ulcerative lesions of the gastrointestinal tract. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2016;88(4):88-92 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688488-92
6. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А., Никогосян А.А. Клинико-фармакологические особенности применения ребамипида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Литературный обзор. *Медицинский Совет.* 2016;(19):88-95 [Simanenkov VI, Lutaenko EA, Nikogosyan AA. Clinical and pharmacological characteristics of the use of rebamipide in diseases of the gastrointestinal tract. Literature review. *Medical Council.* 2016;(19):88-95 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2016-19-88-95
7. Симаненков В.И., Тихонов С.В. Ребамипид – новые возможности гастроэнтеропротекции. *Терапевтический архив.* 2015;87(12):134-7 [Simanenkov VI, Tikhonov SV. Rebamipide: New opportunities of gastroenteroprotection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2015;87(12):134-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20158712134-137
8. Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Ребамипид: перспективы применения в гастроэнтерологии и не только. *Терапевтический архив.* 2020;92(2):104-11 [Zvyaglova MYu, Knyazev OV, Parfenov AI. Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(2):104-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.02.000569
9. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Лекарственная безопасность в реальной клинической практике: акцент на протекторную терапию. *Фарматека.* 2022;29(3):72-82 [Trukhan DI, Ivanova DS. Lekarstvennaia bezopasnost' v real'noi klinicheskoi praktike: aktsent na protektornuiu terapiiu. *Farmateka.* 2022;29(3):72-82 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2022.3.72-82
10. Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Ребамипид при хроническом гастрите: эрадикационная терапия H. pylori и восстановление барьерной функции слизистой оболочки желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(6):81-7 [Lapina TL, Ivashkin VT. Rebamipide During Chronic Gastritis: H. pylori Eradication Therapy and Restoration of Gastric Mucosa Barrier Function. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(6):81-7 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87
11. Коробейникова Е.Р., Шкатова Е.Ю. Применение ребамипида в комплексной терапии эрозивных поражений гастродуоденальной зоны лиц молодого возраста. *Медицинский альманах.* 2018;52(1):26-30 [Korobeinikova ER, Shkatova EIu. Primenenie rebamipida v kompleksnoi terapii erozivnykh porazhenii gastroduodenal'noi zony lits molodogo vozrasta. *Meditsinskii Al'manakh.* 2018;52(1):26-30 (in Russian)].
12. Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б. Ребамипид – современный гастроцитопротектор при эрозивно-язвенных поражениях верхних отделов желудочно-кишечного тракта: результаты исследования. *Терапия.* 2019;(8):173-83 [Sagynbaeva VE, Lazebnik LB. Rebamipid – sovremennyi gastrotsitoprotektor pri erozivno-iazvennykh porazheniiakh verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta: rezul'taty issledovaniia. *Terapiia.* 2019;(8):173-83 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2019.8.173–183
13. Чорбинская С.А., Кудрявцева Н.А., Степанова И.И., и др. НПВП-индуцированное поражение желудочно-кишечного тракта. Новые возможности гастро- и энтеропротекции. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2019;(4):98-104 [Chorbinskaia SA, Kudriavtseva NA, Stepanova II, et al. NPVP-indutsirovannoe porazhenie zheludochno-kishechnogo trakta. Novye vozmozhnosti gastro- i enteroprotektsii. *Kremlevskaia meditsina. Klinicheskii vestnik.* 2019;(4):98-104 (in Russian)].
14. Мещерякова Г.М., Копылова Д.В., Ватутина В.С. Опыт применения ребамипида в лечении постлучевого колита. *Колопроктология.* 2019;18(S3):87 [Meshcheriakova GM, Kopylova DV, Vatutina VS. Opyt primeneniia rebamipida v lechenii postluchevogo kolita. *Koloproktologiia.* 2019;18(S3):87 (in Russian)].
15. Тарасова Л.В., Башкова И.Б., Бусалаева Е.И. НПВП-ассоциированные риски у больных с ревматологическими заболеваниями: анализ врачебных назначений. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;9(169):11-6 [Tarasova LV, Bashkova IB, Busalaeva EI. Nsaids-associated risks in patients with rheumatological diseases: analysis of medical prescriptions. *Eksperimental'naia i Klinicheskaia Gastroenterologiia.* 2019;9(169):11-6 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-169-9-11-16
16. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Оковитый С.В., и др. Фармакокинетика и фармакодинамика ребамипида. Новые возможности терапии. *Терапевтический архив.* 2022;94(12):1431-7 [Bakulina NV, Tikhonov SV, Okovityi SV, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rebamipide. New possibilities of therapy: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(12):1431-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.12.202000
17. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP, et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1250-60. DOI:10.1007/s10620-017-4871-9
18. Lain L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in high-risk patient. *Gastroenterology.* 2001;120(3):594-606. DOI:10.1053/gast.2001.21907
19. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ.* 2000;321(7270):1183-7. DOI:10.1136/bmj.321.7270.1183

20. Cha JM, Kim M, Jo HH, et al. Real-World Risk of Gastrointestinal Bleeding for Direct Oral Anticoagulants and Warfarin Users: A Distributed Network Analysis Using a Common Data Model. *Gut Liver.* 2024;18(5):814-23. DOI:10.5009/gnl230406
21. Cho KM, Park SY, Chung JO, et al. Risk factors for small bowel bleeding in chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *J Dig Dis.* 2015;16(9):499-504. DOI:10.1111/1751-2980.12269
22. Kim JE, Lee YC, Kim TS, et al. Rebamipide Prevents the Hemoglobin Drop Related to Mucosal-Damaging Agents at a Level Comparable to Proton Pump Inhibitors. *Gut Liver.* 2024;18(6):1026-36. DOI:10.5009/gnl230372
23. Kim TJ, Kim ER, Hong SN, et al. Effectiveness of acid suppressants and other mucoprotective agents in reducing the risk of occult gastrointestinal bleeding in nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Sci Rep.* 2019;9(1):11696. DOI:10.1038/s41598-019-48173-6
24. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med.* 2008;149(6):391-8. DOI:10.7326/0003-4819-149-6-200809160-00005
25. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA.* 2009;301(20):2120-8. DOI:10.1001/jama.2009.722
26. Song TJ, Kim J. Risk of post-stroke pneumonia with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists and mucoprotective agents: A retrospective nationwide cohort study. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216750. DOI:10.1371/journal.pone.0216750
27. Kim JH, Park SH, Cho CS, et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver.* 2014;8(4):371-9. DOI:10.5009/gnl.2014.8.4.371
28. Gweon TG, Park JH, Kim BW, et al; Incheon and Western Kyonggi Gastrointestinal Study. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Gut Liver.* 2018;12(1):46-50. DOI:10.5009/gnl17078
29. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Хомерики С.Г., и др. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):25-31 [Parfenov AI, Belostotsky NI, Khomeriki SG, et al. Rebamipide increases the disaccharidases activity in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. Pilot study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(2):25-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000123
30. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Дбар С.Р., и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. *Эффективная фармакотерапия.* 2018;(16):20-7 [Parfenov AI, Belostotsky NI, Dbar SR, et al. Enteropathy with disorder of membrane digestion. *Effektivnaia Farmakoterapiia.* 2018;(16):20-7 (in Russian)].
31. Бауло Е.В., Белостоцкий Н.И., Ахмадуллина О.В., и др. Влияние диеты FODMAP и ребамипида на активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. *Терапевтический архив.* 2023;95(2):140-4 [Baulo EV, Belostotsky NI, Akhmadullina OV, et al. The effect of the FODMAP and rebamipid diet on the activity of disaccharidases in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(2):140-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.2.202057
32. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., и др. Оценка эффективности ребамипида в лечении функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;(9):74-81 [Statsenko ME, Turkina SV, Tyshchenko IA, et al. Evaluation of the efficacy of rebamipide in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;(9):74-81 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-205-9-74-81
33. Song JH, Han YM, Kim WH, et al. Oxidative stress from reflux esophagitis to esophageal cancer: the alleviation with antioxidants. *Free Radic Res.* 2016;50(10):1071-9. DOI:10.1080/10715762.2016.1181262
34. Hong SJ, Park SH, Moon JS, et al. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. *Gut Liver.* 2016;10(6):910-6. DOI:10.5009/gnl15537
35. Kang DW, Noh YN, Hwang WC, et al. Rebamipide attenuates Helicobacter pylori CagA-induced self-renewal capacity via modulation of β-catenin signaling axis in gastric cancer-initiating cells. *Biochem Pharmacol.* 2016;113:36-44. DOI:10.1016/j.bcp.2016.06.003
36. Lee KH, Kim JY, Kim WK, et al. Protective effect of rebamipide against Helicobacter pylori-CagA-induced effects on gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci.* 2011;56(2):441-8. DOI:10.1007/s10620-010-1299-x
37. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori в современной клинической практике. *Терапевтический архив.* 2017;89(2):84-90 [Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities for optimization of eradication therapy for Helicobacter pylori infection in modern clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2017;89(2):84-90 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789284-90
38. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., и др. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив.* 2018;90(8):27-32 [Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT, et al. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of Helicobacter pylori infection: a prospective randomized comparative study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2018;90(8):27-32 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890827-32
39. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Парцваниа-Виноградова Е.В., Маев И.В. Оценка эффективности и безопасности применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori. Пилотное исследование. *Медицинский Совет.* 2018;(3):86-9 [Dicheva DT, Andreev DN, Partsvania-Vinogradova IV, Maev IV. Evaluation of efficacy and safety of rebamipide use in the triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a pilot study. *Medical Council.* 2018;(3):86-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-3-86-89
40. Hahm KB, Lee KJ, Kim YS, et al. Quantitative and qualitative usefulness of rebamipide in eradication regimen of Helicobacter pylori. *Dig Dis Sci.* 1998;43(9 Suppl.):192S-7S.
41. Kim JS, Kim JM, Jung HC, Song IS. The effect of rebamipide on the expression of proinflammatory mediators and apoptosis in human neutrophils by Helicobacter pylori water-soluble surface proteins. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(Suppl. 1):45-54. DOI:10.1046/j.1365-2036.18.s1.1.x
42. Han BG, Kim HS, Rhee KH, et al. Effects of rebamipide on gastric cell damage by Helicobacter pylori-stimulated human neutrophils. *Pharmacol Res.* 1995;32(4):201-7. DOI:10.1016/s1043-6618(05)80023-4
43. Choi KW, Lee YC, Chung IS, et al. Effect of rebamipide in treatment of Helicobacter pylori-associated duodenal ulcer: attenuation of chemokine expression and nitrosative damage. *Dig Dis Sci.* 2002;47(2):283-91. DOI:10.1023/a:1013753602149
44. GLOBOCAN 2022: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide and Korea in 2022. Available at: 410-korea-republic-of-fact-sheet.pdf. Accessed: 15.03.2024.
45. Seo GH, Lee H. Chemopreventive Effect of Rebamipide against Gastric Cancer in Patients who undergo Endoscopic Resection for Early Gastric Neoplasms: A Nationwide Claims Study. *Digestion.* 2019;100(4):221-8. DOI:10.1159/000495288
46. Shin WG, Kim SJ, Choi MH, et al. Can rebamipide and proton pump inhibitor combination therapy promote the healing of endoscopic submucosal dissection-induced ulcers? A randomized, prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(4):739-47. DOI:10.1016/j.gie.2011.11.004
47. Takayama M, Matsui S, Kawasaki M, et al. Efficacy of treatment with rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers. *World J Gastroenterol.* 2013;19(34):5706-12. DOI:10.3748/wjg.v19.i34.5706

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.10.2024

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203039

BY-NC-SA 4.0

ОБЗОР

Эффективность комбинированного препарата хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида в лечении остеоартрита: систематический обзор исследований

А.В. Наумов✉, Н.О. Ховасова, А.В. Унковский

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Остеоартрит – наиболее распространенное заболевание опорно-двигательного аппарата, приводящее к снижению мобильности и инвалидизации. В настоящее время рекомендуется базовая терапия симптоматическими препаратами медленного действия для лечения остеоартрита (SYSADOA), среди которых глюкозамина гидрохлорид (ГГ) и хондроитина сульфат (ХС), а также их комбинации, они имеют наиболее убедительные доказательства эффективности применения. К комбинированным препаратам ХС и ГГ относится корректор метаболизма костной и хряшевой ткани АРТРА®. Целью данной статьи был систематический обзор исследований эффективности клинического применения комбинированного препарата ХС и ГГ (АРТРА®). Из 20 публикаций, посвященных исследованию эффективности препарата АРТРА®, критериям включения соответствовало 6 статей с общим количеством исследуемых лиц 3683 человека. У пациентов, получающих препарат АРТРА®, во всех контрольных точках (3, 4 и 6 мес) отмечалось уменьшение выраженности болевых ощущений как по Визуальной аналоговой шкале боли, так и по Индексу остеоартрита университетов Западного Онтарио и Макмастера. Функциональная способность больных также имела положительную динамику в группах вмешательства во всех представленных исследованиях.

Ключевые слова: остеоартрит, коксартроз, гонартроз, хондроитина сульфат, глюкозамина гидрохлорид, систематический обзор

Для цитирования: Наумов А.В., Ховасова Н.О., Унковский А.В. Эффективность комбинированного препарата хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида в лечении остеоартрита: систематический обзор исследований. Терапевтический архив. 2024;96(12):1223–1229. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203039

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Efficacy of combination chondroitin sulfate plus glucosamine hydrochloride in osteoarthritis: A systematic review

Anton V. Naumov✉, Natalia O. Khovasova, Aleksey V. Unkovskiy

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Osteoarthritis is the most common musculoskeletal disorder, leading to reduced mobility and disability. Currently, in OA, basic therapy with slow-acting symptomatic drugs for the treatment of osteoarthritis (SYSADOA) is recommended, among which chondroitin sulfate (CS) and glucosamine hydrochloride (HS), as well as their combinations, have the most convincing evidence of effectiveness. The combined drugs of CS and HS include the drug ARTRA®. The purpose of this article was to provide a systematic review of the efficacy studies of the combination drug CS and HS (ARTRA®). Of the 20 publications on the study of the efficacy of ARTRA®, 6 articles with a total of 3683 patients met the inclusion criteria. In patients treated with ARTRA, both Visual Analogue Scale and Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index pain relief was observed at all time points (3, 4, and 6 months). Functional capacity of patients also had positive dynamics in the intervention groups in all presented studies.

Keywords: osteoarthritis, coxarthrosis, gonarthrosis, chondroitin sulfate, glucosamine hydrochloride, systematic review

For citation: Naumov AV, Khovasova NO, Unkovskiy AV. Efficacy of combination chondroitin sulfate plus glucosamine hydrochloride in osteoarthritis: A systematic review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1223–1229. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203039

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Наумов Антон Вячеславович** – д-р мед. наук, проф. каф. болезней старения фак-та дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития, зав. лаб. заболеваний костно-мышечной системы ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: nanton78@gmail.com

✉**Anton V. Naumov.** E-mail: nanton78@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6253-621X

Ховасова Наталья Олеговна – д-р мед. наук, проф. каф. болезней старения фак-та дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития, ст. науч. сотр. лаб. заболеваний костно-мышечной системы ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр»

Natalia O. Khovasova. ORCID: 0000-0002-3066-4866

Унковский Алексей Владимирович – мл. науч. сотр. лаб. заболеваний костно-мышечной системы ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр»

Aleksey V. Unkovskiy. ORCID: 0009-0009-1831-0588

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203039

Введение

В настоящее время в мире сохраняется тенденция к росту распространенности скелетно-мышечной патологии, к которой также относится остеоартрит (ОА), что отражается в виде увеличения числа нетрудоспособного населения и ведет к повышению уровня финансовых затрат [1, 2]. Факторы риска развития ОА являются как наследственными, так и модифицируемыми, как, например, избыточный вес и долгосрочные повторяющиеся нагрузки на суставы [3]. Традиционно ОА рассматривался как невоспалительное заболевание по своей природе [4]. Однако на данный момент известно о значительном вкладе в патогенез ОА воспалительного компонента, а также инфильтрации воспалительными клетками синовиальной мембраны суставов [5, 6]. В связи с эпидемией ожирения, а также неуклонным процессом старения населения планеты ожидается дальнейшее увеличение распространенности ОА [7]. ОА – один из наиболее распространенных типов артрита, он характеризуется деструкцией хрящевой ткани и воспалением компонентов сустава, что приводит к болям и ограниченной подвижности суставов [8, 9]. Сегодня миллионы людей во всем мире страдают от ОА. В России распространенность ОА среди населения старше 18 лет составляет приблизительно 13% [10]. С возрастом риск развития ОА увеличивается, в связи с чем растет и частота встречаемости заболевания среди пожилых людей: в возрастной группе 65–74 лет она составляет 49%, в группе 75–84 лет – 61,1%, в группе старше 85 лет – 64,4% [11].

Хроническая боль, являющаяся одним из основных симптомов ОА, значительно ухудшает качество жизни человека, приводя к снижению мобильности, ухудшению когнитивного и эмоционального статусов, развитию депрессии, что в итоге приводит к развитию старческой астении и прогрессированию «хрупкости» пациента [12, 13]. В свою очередь, ограничение подвижности в пораженном суставе вносит значительный вклад в процент инвалидизации пациентов, страдающих от ОА [14, 15].

Известно, что лечение ОА должно быть не только направлено на симптоматику заболевания, но и обладать структурно-модифицирующим эффектом. Предпочтительный подход к лечению ОА коленного сустава (КС) на I этапе, рекомендованный рабочей группой Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases – ESCEO), заключается в начале базовой терапии симптоматическими препаратами медленного действия для лечения ОА (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis – SYSADOA) с добавлением парацетамола в качестве кратковременной спасительной анальгезии при необходимости. Среди SYSADOA наиболее убедительны доказательства эффективности хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина гидрохлорида (ГГ) [16, 17]. ХС принадлежит группе пероральных SYSADOA, он способен замедлять прогрессирование ОА, что продемонстрировано в различных исследованиях [18, 19]. ГГ, являющийся основным компонентом мукополисахаридов и гликозаминогликанов, также относится к данной группе препаратов и рекомендован для лечения ОА, в частности тазобедренного сустава (ТБС) и суставов кисти [20–22].

На данный момент существует не так много публикаций, посвященных исследованию эффективности комбинированной терапии (Ткомб) ХС и ГГ у пациентов с ОА. В современных исследованиях, посвященных этому вопросу, имеются данные о том, что после длительного лечения ХС и ГГ наблюдается уменьшение болевых ощущений и значительное улучшение функционального состояния и качества жизни пациентов, что соотносится с данными более давних публикаций [23, 24]. В результате метаанализа, посвященного оценке эффективности и безопасности комбинации ГГ и ХС при ОА КС, подтверждено, что комбинация ГГ и ХС эффективна и в определенной степени превосходит другие методы лечения ОА КС. В данный метаанализ вошло 8 рандомизированных контролируемых исследований, а общее число пациентов составило 3793 человека, при этом 1067 пациентов получали комбинацию ХС и ГГ [25].

Эффективность таких препаратов, как ХС и ГГ в качестве монотерапии, дала предпосылки к созданию комбинированного препарата (КП) АРТРА®, содержащего ХС 500 мг и ГГ 500 мг в виде таблетки для перорального приема. Однако, несмотря на наличие исследований, посвященных оценке эффективности применения препарата АРТРА®, нами не обнаружено систематических обзоров или метаанализов, посвященных данной фиксированной комбинации. В связи с этим нами поставлена **цель** и выполнен систематический обзор исследований эффективности клинического применения КП ХС и ГГ (АРТРА®).

Материалы и методы

Публикации: изданные полнотекстовые статьи, посвященные исследованию эффективности применения Ткомб ХС и ГГ у пациентов с ОА крупных суставов. Публикации, рассматривающие применение данной терапии у пациентов с неспецифической цервикалгией, хронической болью в спине и тому подобные, в данный систематический обзор не включены.

Участники: пациенты обоих полов старше 18 лет с установленным диагнозом ОА ТБС или КС I–III степени тяжести.

Исследуемое вмешательство: курсовая терапия пероральным КП, содержащим ХС 500 мг и ГГ 500 мг (препарат АРТРА® – 1000 мг в 1 таблетке), по 2000 мг/сут в течение от 3 нед до 1 мес лечения, затем по 1000 мг/сут в течение 3–6 мес в комбинации с терапией нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Оценка эффективности: оценку эффективности терапии проводили с помощью Визуальной аналоговой шкалы интенсивности боли (ВАШ, максимальный балл оценивается в 10 мм), Индекса остеоартрита университетов Западного Онтарио и Макмастера (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index – WOMAC – содержит 3 подраздела: «боль», «скованность», «функция», которые оцениваются с помощью 24 вопросов, направленных на оценку болей, ригидности суставов, выявление нарушения физической и функциональной активности пациента. Максимальный балл оценивается в 960 мм).

Поиск публикаций: проводили в базе данных eLibrary (более 38 млн научных публикаций и патентов, в том числе электронные версии более 5600 российских научно-технических журналов), а также среди цитированных публикаций в исследованиях, посвященных терапии хондропротекторами (ХП) у пациентов с ОА. Нами отбирались исследования, опубликованные в период с 2004 по 2024 г.

Сбор данных и их дальнейший анализ: в процессе сбора информации и ее дальнейшей систематизации из публикаций извлекались следующие данные:

1) установленный диагноз ОА ТБС и/или КС;
2) наличие группы вмешательства в виде применения Ткомб ХП;

Таблица 1. **Общая характеристика пациентов, включенных в систематический обзор**
Table 1. **Summary characteristics of patients included in the systematic review**

Исследование	Всего пациентов	Возраст (средний)	Мужчины, абс. (%)	Женщины, абс. (%)	Получали ХП
С.С. Родионова и соавт. (2016 г.) [26]	3045	54,9	852 (28%)	2193 (72%)	3045
А.Б. Шалтабаева и соавт. (2017 г.) [27]	51	51,5	4 (8%)	47 (92%)	28
Л.В. Меньшикова и соавт. (2005 г.) [28]	62	58,93	0	62 (100%)	31
Л.И. Алексеева и соавт. (2004 г.) [29]	90	59,35	0	190 (100%)	45
Л.И. Алексеева и соавт. (2005 г.) [30]	375	57,63	–	–	203
А.В. Наумов и соавт. (2007 г.) [31]	60	62,85	35 (58%)	25 (42%)	30

Таблица 2. **Оценка болевых ощущений по ВАШ на фоне применяемой Ткомб**
Table 2. **Assessment of pain according to VAS during the Tcomb**

Исследование	Всего пациентов	Получали ХП	ВАШ, мм		
			до начала терапии	через 3 мес	через 6 мес
С.С. Родионова и соавт. (2016 г.) [26]	3045	3045	60,9	22,6	–
А.Б. Шалтабаева и соавт. (2017 г.) [27]	51	28	41,73	23,31	15,67
Л.В. Меньшикова и соавт. (2005 г.) [28]	62	31	61,74	–	30,69

3) курсовая терапия КП АРТРА® (ХС 500 мг + ГГ 500 мг);
4) оценка эффективности терапии с помощью методов ВАШ и WOMAC.

Критерии включения данных найденных исследований:
1) пациенты с установленным диагнозом ОА (кокс- и/или гонартроз);
2) применение препарата АРТРА® перорально;
3) дозировка препарата 1000 мг;
4) курс лечения: 2000 мг/сут в течение от 3 нед до 1 мес, 1000 мг/сут в течение оставшегося периода терапии;
5) длительность терапии до 6 мес;
6) оценка эффективности проводимой терапии с помощью инструментов ВАШ, WOMAC;
7) исследование динамики болевых ощущений, скованности в пораженном суставе, функциональных нарушений.

В ходе поиска на российском интернет-ресурсе eLibrary по запросу «АРТРА®» найдено 20 статей, посвященных исследованию эффективности препарата в составе комплексной терапии следующих заболеваний: ОА (кокс- и/или гонартроз), неспецифической цервикалгии, хронической боли в спине. Из отобранных нами публикаций критериям включения соответствовало 6 статей [26–31].

Обзорные статьи, посвященные анализу эффективности терапии ХП, в данное исследование включены не были. Мы также исключали исследования, которые не рассматривали клиническую эффективность применения препарата (например, исследовавшие уровни цитокинов на фоне применения препарата). Анализ отобранных статей показал, что для оценки эффективности применения терапии ХС и ГГ у пациентов с ОА целесообразно использовать инструменты ВАШ и WOMAC, отражающие интенсивность боли, скованность в суставе, а также степень нарушения физической и функциональной активности в пораженном суставе. Помимо данных шкал, в единичных исследованиях для оценки эффективности терапии использовались данные магнитно-резонансной томографии сустава для оценки динамики состояния суставной щели, что не могло использоваться нами в данном систематическом обзоре как критерий эффективности, вследствие чего данные публикации были исключены.

Обзор проводили в соответствии с рекомендациями «Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов» (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [32].

Результаты и обсуждение

Для данного систематического обзора нами отобрано 6 исследований, посвященных КП АРТРА® (ХС+ГГ). В процессе анализа доступных публикаций определено, что для анализа клинической эффективности применения препарата целесообразно использование результатов оценки по ВАШ и WOMAC: уровня болевых ощущений, скованности в пораженном суставе, а также степени функциональных нарушений, вызванных ОА.

Исходно в отобранных публикациях мы извлекали информацию об общем числе пациентов, среднем возрасте исследуемой популяции, распределении пациентов по полу, количестве больных, получающих препарат АРТРА® в дополнение к стандартной терапии НПВП. Общее число пациентов составило 3683 человека, из них: в группе вмешательства (КП АРТРА®, содержащий ХС 500 мг + ГГ 500 мг, в виде таблетки для перорального приема в дополнение к стандартной терапии НПВП) – 3382 человека, в группе контроля (стандартная терапия НПВП) – 301 человек. Средний возраст составил 57,53 года (**табл. 1**). Во всех исследованиях схема применения препарата осуществлялась согласно инструкции: по 2000 мг/сут длительностью от 3 нед до 1 мес, затем по 1000 мг/сут, продолжительность курса составляла от 3 до 6 мес с последующей оценкой боли по ВАШ, боли, скованности и функциональных дефицитов согласно WOMAC в сравнении с исходными данными, полученными у пациентов до начала приема ХП.

Оценка по методу ВАШ

ВАШ является простым механизмом, позволяющим в динамике оценивать эффективность проводимой терапии. Результаты контроля степени болевых ощущений на фоне исследуемого вмешательства представлены в **табл. 2**.

Таблица 3. **Снижение интенсивности болевых ощущений по ВАШ в течение 6 мес от начала терапии**

Table 3. **Pain reduction according to VAS within 6 months from the start of therapy**

Исследование	Группа, абс.		Снижение боли по ВАШ, %	
	вмешательства	контроля	вмешательство	контроль
А.Б. Шалтабаева и соавт. (2017 г.) [27]	28	23	62,0	49,6
Л.В. Меньшикова и соавт. (2005 г.) [28]	31	31	50,3	43,0

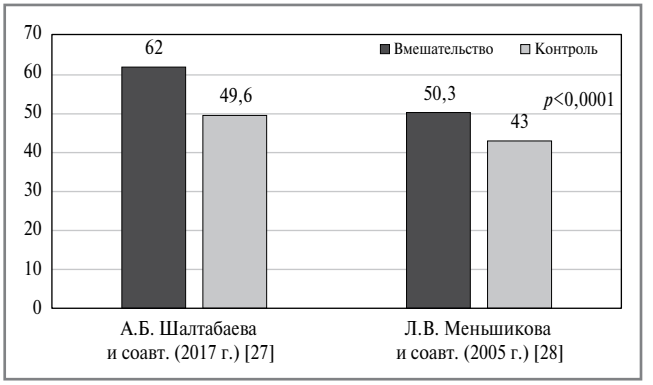


Рис. 1. **Снижение интенсивности болевых ощущений (%) по ВАШ в течение 6 мес от начала терапии.**

Fig. 1. **Pain reduction (%) according to VAS within 6 months from the start of therapy.**

Согласно исследованию С.С. Родионовой и соавт. [26], субъективная оценка уровня болевых ощущений спустя 3 мес на фоне приема препарата АРТРА® уменьшилась с 60,9 до 22,6 мм (на 63%). В исследовании А.Б. Шалтабаевой и соавт. [27] также удалось достичь значимого снижения баллов по ВАШ: болевые ощущения уменьшились на 44 и 62% через 3 и 6 мес соответственно. Л.В. Меньшикова и соавт. [28] показали снижение по методу ВАШ до 50,3% через 6 мес терапии (**табл. 3, рис. 1**).

Оценка боли по WOMAC

В соответствии с методом ВАШ анализ регресса болевых ощущений по WOMAC также показал значимые улучшения в самочувствии пациентов: показатель интенсивности болевых ощущений, согласно исследованию Л.В. Меньшиковой и соавт. [28], снизился на 46,0% спустя 6 мес терапии; на 53,0 и 63,0% через 4 и 6 мес соответственно – согласно публикации Л.И. Алексеевой и соавт. (2004 г.) [29]; на 42,5 и 57,0% через 3 и 6 мес – по данным Л.И. Алексеевой и соавт. (2005 г.) [30]. В исследовании А.В. Наумова и соавт. (2007 г.) [31] интенсивность боли уменьшилась на 54% (**табл. 4, 5, рис. 2**).

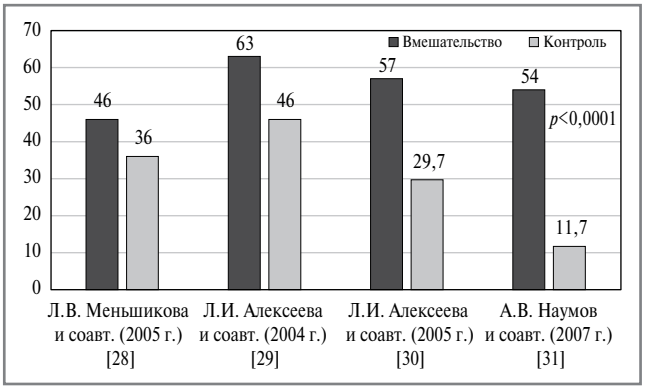


Рис. 2. **Снижение интенсивности болевых ощущений (%) по WOMAC в течение 6 мес от начала терапии.**

Fig. 2. **Pain reduction (%) according to WOMAC within 6 months from the start of therapy.**

В **табл. 6** представлены данные о динамике показателя скованности, а в **табл. 7** – показатели функциональной способности пациентов по WOMAC. Данные извлекали из 5 исследований, контролирующих показатель скованности и функциональной способности у пациентов с ОА на фоне терапии препаратом АРТРА® и стандартной терапии НПВП

Таблица 4. **Оценка болевых ощущений по WOMAC на фоне применяемой Ткомб**

Table 4. **Assessment of pain according to WOMAC during the Tcomb**

Исследование	Всего пациентов	Получали ХП	Боль по WOMAC, балл	Боль по WOMAC, балл		
				через 3 мес	через 4 мес	через 6 мес
Л.В. Меньшикова и соавт. (2005 г.) [28]	62	31	282,89	–	–	153,15
Л.И. Алексеева и соавт. (2004 г.) [29]	90	45	223,0	–	105	82,0
Л.И. Алексеева и соавт. (2005 г.) [30]	375	203	219,68	126,25	–	94,8
А.В. Наумов и соавт. (2007 г.) [31]	60	30	386,3	–	–	178,3

Таблица 5. **Снижение интенсивности болевых ощущений по WOMAC в течение 6 мес от начала терапии**

Table 5. **Pain reduction according to WOMAC within 6 months from the start of therapy**

Исследование	Группа, абс.		Снижение боли по WOMAC, %	
	вмешательство	контроль	вмешательство	контроль
Л.В. Меньшикова и соавт. (2005 г.) [28]	31	31	46,0	36,0
Л.И. Алексеева и соавт. (2004 г.) [29]	45	45	63,0	46,0
Л.И. Алексеева и соавт. (2005 г.) [30]	203	172	57,0	29,7
А.В. Наумов и соавт. (2007 г.) [31]	30	30	54,0	11,7

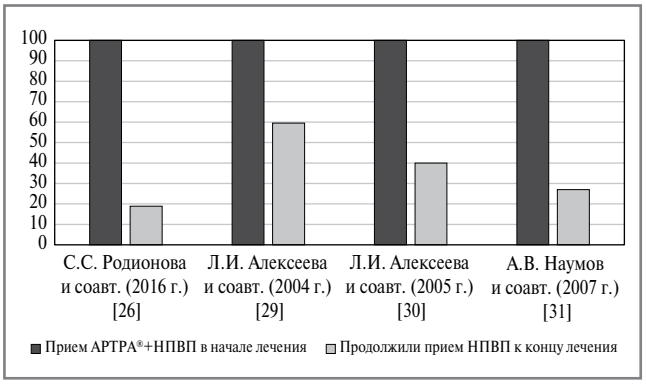


Рис. 3. **Число пациентов (%), отказавшихся от приема НПВП на фоне терапии препаратом АРТРА®.**

Fig. 3. **The number of patients (%) who stopped NSAIDs during treatment with ARTRA®.**

через 3, 4 и 6 мес. Через 3 мес скованность уменьшилась на 40,0 и 39,0%, а функциональная способность – на 41,4 и 17,7% в исследованиях С.С. Родионовой [26] и Л.И. Алексеевой (2005 г.) [30] соответственно. Через 4 мес уменьшение скованности составило 47,0%, а функциональной способности – 43,0% в исследовании Л.И. Алексеевой и соавт. (2005 г.). Спустя 6 мес пациенты отмечали уменьшение скованности соответственно на 46,0, 53,0 и 47,6%, а улучшение функциональной способности – на 41,0, 54,0 и 50,0% в исследованиях Л.В. Меньшиковой и соавт. [28], Л.И. Алексеевой и соавт. (2004 и 2005 г.) [29, 30]. В исследовании А.В. Наумова и соавт. (2007 г.) [31] также отмечалось достоверное снижение функциональной недостаточности через 6 мес с момента начала Ткомб ХП – снижение показателя составило 55%.

Известно, что препараты ХС и ГГ являются симптоматической терапией медленного действия [13]. Это позволяет пациентам, принимающим Ткомб ХП и НПВП, заметно снизить или полностью отказаться от приема обезболивающих препаратов, что и было продемонстрировано в следующих исследованиях (**рис. 3**):

1. В исследовании С.С. Родионовой и соавт. (2016 г.) [26] 81,1% пациентов прекратили прием НПВП на фоне терапии АРТРА® в течение 3 мес.
2. В исследовании Л.И. Алексеевой и соавт. (2004 г.) [29] 40,5% пациентов полностью отказались от приема НПВП в течение 6 мес Ткомб.
3. В исследовании Л.И. Алексеевой и соавт. (2005 г.) [30] 60,0% пациентов отказались от использования НПВП через 6 мес от начала терапии АРТРА®+НПВП.
4. В исследовании А.В. Наумова и соавт. (2007 г.) [31] 73% пациентов, принимающих комбинацию препаратов АРТРА®+НПВП, отказались от приема обезболивающего препарата в течение 6 мес.

Заключение

Таким образом, нами проанализированы 6 публикаций, соответствующих критериям включения:

1) пациенты с установленным диагнозом ОА (кокс- и/или гонартроз);
2) применение препарата АРТРА® перорально;
3) дозировка препарата 1000 мг;
4) курс лечения: 2000 мг/сут в течение от 3 нед до 1 мес, 1000 мг/сут в течение оставшегося периода терапии;
5) длительность терапии – до 6 мес.

Информация, представленная в исследованиях, была сгруппирована в виде таблиц, содержащих необходимые данные для количественной оценки динамики показателей по методам ВАШ и WOMAC. В качестве исследуемого вмешательства анализировали использование КП ХС и ГГ (АРТРА®), схема применения которого подразумевала прием 2000 мг/сут в течение от 3 нед до 1 мес с дальнейшим переходом на 1000 мг/мес на фоне применения стандартной терапии НПВП. Длительность лечения составляла от 3 до 6 мес. На всех этапах контроля (3, 4 и 6 мес) отмечено уменьшение выраженности болевых ощущений как по ВАШ, так и по WOMAC. Динамика уменьшения скованности по WOMAC была тем сильнее, чем длительнее проводился курс терапии КП АРТРА®. Функциональная способность пациентов также имела положительную динамику в группах вмешательства во всех представленных исследованиях.

Таблица 6. **Динамика показателя скованности в пораженном суставе по WOMAC на фоне применяемой Ткомб**

Table 6. **Change of stiffness in the affected joint according to WOMAC during the Tcomb**

Исследование	Всего пациентов	Получали ХП	Скованность WOMAC, %	Скованность WOMAC, %		
				через 3 мес	через 4 мес	через 6 мес
С.С. Родионова и соавт. (2016 г.) [26]	3045	3045	41,9	25,0	–	–
Л.В. Меньшикова и соавт. (2005 г.) [28]	62	31	124,22	–	–	67,0
Л.И. Алексеева и соавт. (2004 г.) [29]	90	45	86,3	–	45,8	40,5
Л.И. Алексеева и соавт. (2005 г.) [30]	375	203	90,91	55,42	–	47,65

Таблица 7. **Динамика показателя функциональной недостаточности по индексу WOMAC на фоне применяемой Ткомб**

Table 7. **Change of dysfunction according to the WOMAC index during the Tcomb**

Исследование	Всего пациентов	Получали ХП	Функция по WOMAC, балл			
			старт	через 3 мес	через 4 мес	через 6 мес
С.С. Родионова и соавт. (2016 г.) [26]	3045	3045	395	231,3	–	–
Л.В. Меньшикова и соавт. (2005 г.) [28]	62	31	881,67	–	–	520,31
Л.И. Алексеева и соавт. (2004 г.) [29]	90	45	834,6	–	475,6	380,9
Л.И. Алексеева и соавт. (2005 г.) [30]	375	203	770,52	634,49	–	386,14
А.В. Наумов и соавт. (2007 г.) [31]	60	30	954,7	–	–	427,3

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании АО «Нижфарм». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by "Nizhpharm" JSC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Список сокращений

ВАШ – Визуальная аналоговая шкала боли
ГГ – глюкозамина гидрохлорид
КП – комбинированный препарат
КС – коленный сустав
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОА – остеоартрит
ТБС – тазобедренный сустав
Ткомб – комбинированная терапия
ХП – хондропротектор
ХС – хондроитина сульфат
ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) – Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата
SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) – симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартрита
WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) – Индекс остеоартрита университетов Западного Онтарио и Макмастера

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hunter DJ, Schofield D, Callander E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(7):437-41. DOI:10.1038/nrrheum.2014.44
2. Shi J, Fan K, Yan L, et al. Cost effectiveness of pharmacological management for osteoarthritis: A systematic review. *Appl Health Econ Health Policy.* 2022;20(3):351-70. DOI:10.1007/s40258-022-00717-0
3. Наумов А.В., Ткачева О.Н. Применение глюкозамина сульфата у пациентов с остеоартритом и коморбидностью при наличии высокого риска осложнений, связанных с НПВП. *Терапевтический архив.* 2018;90(5):81-7 [Naumov AV, Tkacheva ON. Use of a glycosamine sulfate for patients with osteoarthritis and a comorbidity with high risk of the side effects from NSAIDS. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2018;90(5):81-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkhiv201890581-87
4. Visser AW, de Mutsert R, le Cessie S, et al.; NEO Study Group. The relative contribution of mechanical stress and systemic processes in different types of osteoarthritis: The NEO study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1842-7. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-205012
5. Leheita O, Abed Elrazek NY, Younes S, Mahmoud AZ. Lymphocytes subsets in osteoarthritis versus rheumatoid arthritis. *Egypt J Immunol.* 2005;12(2):113-24. PMID:17977216
6. Saito I, Koshino T, Nakashima K, et al. Increased cellular infiltrate in inflammatory synovia of osteoarthritic knees. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002;10(2):156-62. DOI:10.1053/joca.2001.0494
7. Лила А.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И., и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита 2022. *Современная ревматология.* 2022;16(6):106-16 [Lila AM, Mazurov VI, Martynov AI, et al. Resolution of the consensus of the Russian Federation experts on the diagnosis and treatment of osteoarthritis, 2022. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(6):106-16 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2022-6-106-116
8. Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(1):59-66. DOI:10.1038/s41584-020-00523-9
9. Safiri S, Kolahi AA, Smith E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):819-28. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-216515
10. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(1):32-9 [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(1):32-9 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39
11. Ткачева О.Н., Воробьева Н.М., Котовская Ю.В., и др. Распространенность гериатрических синдромов у лиц в возрасте старше 65 лет: первые результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(10):3985 [Tkacheva ON, Vorob'eva NM, Kotovskaya YuV, et al. Prevalence of geriatric syndromes in persons over 65 years: the first results of the EVCALIPT study. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(10):3985 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3985
12. Lin T, Zhao Y, Xia X, et al. Association between frailty and chronic pain among older adults: A systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med.* 2020;11(6):945-59. DOI:10.1007/s41999-020-00382-3
13. Saraiva MD, Suzuki GS, Lin SM, et al. Persistent pain is a risk factor for frailty: A systematic review and meta-analysis from prospective longitudinal studies. *Age Ageing.* 2018;47(6):785-93. DOI:10.1093/ageing/afy104
14. Brabant T, Stichtenoth D. [Pharmacological treatment of osteoarthritis in the elderly]. *Z Rheumatol.* 2005;64(7):467-72 (in German). DOI:10.1007/s00393-005-0778-5
15. Стрижаков Л.А., Гуляев С.В., Бабанов С.А., Моисеев С.В. Остеоартроз в клинике внутренних и профессиональных болезней: дифференциально-диагностические аспекты. *Терапевтический архив.* 2020;92(6):89-92 [Strizhakov LA, Guliaev SV, Babanov SA, Moiseev SV. Osteoarthrosis in the clinic of internal and occupational diseases: differential diagnostic aspects. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(6):89-92 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.06.000620
16. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(Suppl. 4):S3-11. DOI:10.1016/j.semarthrit.2015.11.010
17. National Center For Complimentary And Alternative Medicine National Institutes Of Health. The NIH Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT). *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2008;22(1):39-43. DOI:10.1080/15360280801989351

18. Michel BA, Stucki G, Frey D, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):779-86. DOI:10.1002/art.20867
19. Volpi N. Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates. *J Pharm Sci.* 2007;96(12):3168-80. DOI:10.1002/jps.20997
20. Liu X, Machado GC, Eyles JP, et al. Dietary supplements for treating osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018;52(3):167-75. DOI:10.1136/bjsports-2016-097333
21. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(2):137-62. DOI:10.1016/j.joca.2007.12.013
22. Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Алексеева Л.И., и др. Изменения минеральной плотности кости при прогрессировании остеоартрита коленных суставов. *Терапевтический архив.* 2019;91(5):61-7 [Kashevarova NG, Taskina EA, Alekseeva LI, et al. The changes of bone mineral density on the risk of progression of osteoarthritis of the knee. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(5):61-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.05.000194
23. Lila AM, Alekseeva LI, Baranov AA, et al. Chondroitin sulfate and glucosamine combination in patients with knee and hip osteoarthritis: A long-term observational study in Russia. *World J Orthop.* 2023;14(6):443-57. DOI:10.5312/wjo.v14.i6.443
24. Minoretti P, Santiago Sáez A, Liaño Riera M, et al. Efficacy and safety of two chondroprotective supplements in patients with knee osteoarthritis: A randomized, single-blind, pilot study. *Cureus.* 2024;16(4):e57579. DOI:10.7759/cureus.57579
25. Meng Z, Liu J, Zhou N. Efficacy and safety of the combination of glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2023;143(1):409-21. DOI:10.1007/s00402-021-04326-9
26. Родионова С.С., Еськин Н.А. Комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина (препарат АРТРА) для купирования боли и снижения потребления нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с I–II стадиями остеоартроза коленных суставов. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2016;(1):67-72 [Rodionova SS, Es'kin NA. The combination of chondroitin sulfate and glucosamine (ARTRA) for pain relief and to reduce the consumption of NSAIDs in patients with I–II stages of osteoarthritis of the knee. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2016;(1):67-72 (in Russian)]. DOI:10.17116/hirurgia2016167-72
27. Шалтабаева А.Б., Шевалье А.Н., Шаймерденова А.Б. Эффективность применения препарата «АРТРА» при лечении остеоартроза коленных суставов в амбулаторных условиях. Сборник статей XI Международного научно-практического конкурса. Пенза: Наука и просвещение (ИП Гуляев Г.Ю.), 2017. С. 324-7 [Shaltabaeva AB, Sheval'e AN, Shaimerdenova AB. Effektivnost' primeneniia preparata "ARTRA" pri lechenii osteoartroza kolennykh sustavov v ambulatornykh usloviiakh. Sbornik statei XI Mezhdunarodnogo nauchno-prakticheskogo konkursa. Penza: Nauka i prosveshchenie (IP Guliaev G.Iu.), 2017. P. 324-7 (in Russian)].
28. Меньшикова Л.В., Храмцова Н.А., Меньшиков М.Л. Применение препарата АРТРА у женщин с остеоартрозом коленных суставов. *Современные проблемы ревматологии.* 2005;(2):192-8 [Men'shikova LV, Khramtsova NA, Men'shikov ML. Use of the medication ARTRA in women with knee osteoarthrosis. *Sovremennyye Problemy Revmatologii.* 2005;(2):192-8 (in Russian)].
29. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Мендель О.И. Результаты применения препарата АРТРА® при гонартрозе. *Научно-практическая ревматология.* 2004;2:45-7 [Alekseeva LI, Chichasova NV, Mendel OI. Results of using the medication ARTRA® in gonarthrosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2004;2:45-7 (in Russian)].
30. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Мендель О.И., и др. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования препарата АРТРА® в России. *РМЖ.* 2005;24:1637 [Alekseeva LI, Chichasova NV, Mendel OI, et al. Rational choice of basic therapy for osteoarthrosis. Results of an open randomized multicenter study of the medication ARTRA® in Russia. *Russian Medical Journal.* 2005;24:1637 (in Russian)].
31. Наумов А.В., Верткин А.Л., Мендель О.В., и др. Как повысить безопасность и эффективность «антиартрозной» терапии у пациентов с соматической патологией. *РМЖ.* 2007;26:2012 [Naumov AV, Vertkin AL, Mendel OI, et al. How to improve the safety and effectiveness of "antiarthrosis" therapy in patients with somatic pathology. *Russian Medical Journal.* 2007;26:2012 (in Russian)].
32. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. DOI:10.1136/bmj.n71

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.09.2024

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.202837

BY-NC-SA 4.0

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Плейотропные эффекты нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом, спондилитом и сопутствующим метаболическим синдромом или новая возможность контроля массы тела?

А.К. Карибова✉[1], С.Ш. Ахмедханов[2], М.Т. Кудаев[2], Е.А. Азизова[1]

[1]ГБУ Республики Дагестан «Городская клиническая больница», Махачкала, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, Россия

Аннотация
В статье представлены результаты изучения эффективности нетакимаба (Эфлейра) в комплексном лечении пациентов с псориазом, псориатическим артритом, спондилитом и сопутствующим метаболическим синдромом. Исследование включало наблюдения за клиническими проявлениями заболеваний и изменениями после применения нетакимаба. В результате лечения отмечено улучшение не только клинических симптомов, но и показателей метаболического синдрома. У всех 3 пациентов, получавших нетакимаб, замечено снижение активности сакроилеита, сопровождающееся потерей массы тела, что свидетельствует о плейотропном влиянии данного препарата. Описанные клинические случаи являются интересными для ревматологов, дерматологов, эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики и иллюстрируют успешное применение нетакимаба как ингибитора интерлейкина-17.

Ключевые слова: псориатический артрит, спондилит, метаболический синдром, коморбидность, интерлейкин-17, нетакимаб, плейотропный эффект нетакимаба, лечение ожирения
Для цитирования: Карибова А.К., Ахмедханов С.Ш., Кудаев М.Т., Азизова Е.А. Плейотропные эффекты нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом, спондилитом и сопутствующим метаболическим синдромом или новая возможность контроля массы тела? Терапевтический архив. 2024;96(12):1230–1237. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.202837
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Pleiotropic effects of netakimab in patients with psoriatic arthritis, spondylitis and comorbid metabolic syndrome or a new opportunity for weight control? Case report

Alida K. Karibova✉[1], Seypula Sh. Akhmedkhanov[2], Magomed T. Kudaev[2], Ekaterina A. Azizova[1]

[1]City Clinical Hospital, Makhachkala, Russia;
[2]Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Abstract
The article presents the results of studying the efficacy of netakimab (Efleira) in the complex treatment of patients with psoriasis, psoriatic arthritis, spondylitis and concomitant metabolic syndrome. The study included observations of clinical manifestations of diseases and changes after the use of netakimab. As a result of treatment, there was an improvement not only in clinical symptoms, but also in the metabolic syndrome parameters. In all 3 patients treated with netakimab, there was a decrease in the activity of sacroileitis, accompanied by weight loss, which indicates pleiotropic effect of this drug. The described clinical cases are of interest to rheumatologists, dermatologists, endocrinologists, therapists, general practitioners, and illustrate the successful use of netakimab as an interleukin-17 inhibitor.

Keywords: psoriatic arthritis, spondylitis, metabolic syndrome, comorbidity, interleukin-17, netakimab, pleiotropic effect of netakimab, treatment of obesity
For citation: Karibova AK, Akhmedkhanov SSh, Kudaev MT, Azizova EA. Pleiotropic effects of netakimab in patients with psoriatic arthritis, spondylitis and comorbid metabolic syndrome or a new opportunity for weight control? Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1230–1237. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.202837

Введение

Псориаз – хроническое воспалительное неинфекционное заболевание кожи, которое развивается при наличии генетической предрасположенности, нарушений метаболизма и воздействии факторов риска. Известно, что псориаз связан с развитием псориатического артрита (ПсА), ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома (МС) [1, 2]. По различным

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Карибова Алида Калимулаховна** – аспирант каф. терапии фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, зав. отд-нием ревматологии ГБУ РД ГКБ, гл. внештатный специалист-ревматолог. E-mail: solomon687@gmail.com

✉**Alida K. Karibova.** E-mail: solomon687@gmail.com; ORCID: 0009-0003-3690-3041

Ахмедханов Сейпула Шапиевич – д-р мед. наук, проф., врач высшей категории, зав. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического фак-тов ФГБОУ ВО ДГМУ

Seypula Sh. Akhmedkhanov. ORCID: 0000-0002-8935-220X

Кудаев Магомед Тагирович – д-р мед. наук, проф., врач высшей категории ФГБОУ ВО ДГМУ

Magomed T. Kudaev. ORCID: 0000-0001-5446-1775

Азизова Екатерина Абдулазизовна – зав. отд-нием эндокринологии ГБУ РД ГКБ

Ekaterina A. Azizova. ORCID: 0009-0006-9124-9910

данным, распространенность МС среди общего населения составляет около 15–25%, однако у пациентов с псориазом этот показатель может быть в 3 раза выше [3]. Для диагностики МС необходимо наличие 3 и более критериев из 5, таких как: абдоминальное ожирение (окружность талии – ОТ>102 см у мужчин и >88 см у женщин), уровень триглицеридов ≥150 мг/дл (≥1,8 ммоль/л), уровень холестерина липопротеидов высокой плотности <40 мг/дл у мужчин и <50 мг/дл у женщин, артериальное давление – АД≥130/85 мм рт. ст., уровень глюкозы натощак ≥110 мг/дл. Следует помнить о том, что МС связан с 5-кратным увеличением риска развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2) [4].

Гены, играющие роль в развитии псориаза, также оказывают влияние на развитие МС [5]. Важно отметить, что ожирение, как один из основных признаков МС, напрямую влияет на эффективность лечения. Известно, что у пациентов с псориазом и сопутствующим ожирением эффективность инфликсимаба на 60% ниже, чем у больных без ожирения [6]. Следует отметить, что коморбидность псориаза и МС непосредственно связана с тяжестью течения кожного заболевания.

Согласно одной из гипотез о сопутствующем течении псориаза и МС псориаз является хроническим системным воспалительным заболеванием, что приводит к инсулинорезистентности из-за снижения регуляции инсулиновых рецепторов. Цитокин интерлейкин (ИЛ)-6 производится адипоцитами и имеет прямую связь с ожирением и инсулинорезистентностью. ИЛ-17 играет значимую роль в развитии инсулинорезистентности и СД 2 [7].

Фактор некроза опухоли α (ФНО-α) также играет критическую роль в развитии воспаления и инсулинорезистентности при МС. Его уровень прямо коррелирует с уровнем ожирения [8, 9]. Т-хелперы 17-го типа (Th17) имеют важное значение в развитии МС и влияют на баланс между Th17 и регуляторными Т-клетками (treg), играющими ключевую роль в иммунологическом гомеостазе.

ИЛ-17, продуцируемый Th17-клетками, активирует макрофаги и другие клетки иммунной системы, внося вклад в воспалительный ответ, а также участвует в развитии МС и поддерживает хроническое воспаление в жировой ткани. Исследования на мышах показали, что Th17 усиливает инсулинорезистентность путем продукции ИЛ-17 [9–11]. Адипоциты при ожирении могут способствовать увеличению синтеза ИЛ-17 за счет усиленного производства провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО-α.

Имеются данные о том, что применение ингибиторов ФНО-α при ожирении приводит к снижению общего холестерина, улучшению показателей МС и повышению чувствительности рецепторов к инсулину [12]. Однако одновременно есть некоторые сведения, указывающие на увеличение уровня липидов крови у пациентов с МС и псориазом, принимающих препараты данной группы [13]. Сдерживание активности Th17 и увеличение активности treg являются важными стратегиями для контроля хронического воспаления и профилактики развития МС. Исследования в области метаболических нарушений активно исследуют возможности снижения уровня воспаления и восстановления иммунологического баланса через метаболический контроль Th17 и treg. В связи с этим препараты, способствующие ремиссии ПсА, могут оказаться эффективными в лечении МС.

Приведенные исследования показывают, что хроническое воспаление при псориазе, снижение регуляции инсулиновых рецепторов и другие факторы могут предрасполагать к развитию МС. Многие воспалительные маркеры начинают формироваться в коже пациентов с псориазом и могут в дальнейшем способствовать развитию МС [14]. Таким образом, имеются данные, указывающие на сходство патофизиологии обоих состояний. В свете перечисленного следует представить несколько клинических случаев успешного применения ингибитора ИЛ-17 нетакимаба у пациентов с псориазом, спондилитом и ожирением, которое привело к снижению массы тела (МТ). **Нетакимаб является оригинальным инновационным ингибитором ИЛ-17А российской компании «Биокад» и представляет собой гуманизированное моноклональное антитело с высокой прочностью связывания (аффинностью) и низкой иммуногенностью.**

Цель исследования – изучение связей между динамикой МТ, индексом МТ (ИМТ), показателями воспаления (скоростью оседания эритроцитов, содержанием С-реактивного белка – СРБ, лейкоцитоза) и эффективностью лечения пациентов, страдающих псориазом и МС, с применением препарата нетакимаб.

Материалы и методы

Для проведения исследования выбрано ревматологическое отделение стационара ГБУ РД ГКБ г. Махачкалы. В исследование включены 3 пациента с диагнозами псориаза, артрита и спондилита, которые также имели диагностические признаки МС. Динамику показателей воспаления и МТ оценивали до и после лечения препаратом нетакимаб. **Препарат вводили подкожно в дозе 120 мг 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 нед до недели 10 включительно. Далее с недели 14 препарат вводили 1 раз в 4 нед.** Эффективность терапии оценивали с помощью индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index – PASI), индекса тяжести псориаза ногтей (Nail Psoriasis Severity Index – NAPSI), дерматологического индекса качества жизни (Dermatology Life Quality Index – DLQI) на различных этапах лечения [15]. Наличие МС у пациентов определяли по рекомендациям Минздрава России (2013 г.) [15, 16]. Для изучения антропометрических и биохимических параметров крови пациентов проводили соответствующие исследования. Для оценки степени ожирения использовали информацию о МТ, ИМТ и ОТ у пациентов.

Клинический случай 1

Пациент О., 37 лет, госпитализирован весной 2023 г. с жалобами на боли смешанного характера в коленных и тазобедренных суставах (ТБС). Умеренная интенсивность болей также наблюдалась в проксимальных, плюснефаланговых и голеностопных суставах, а также в поясничном отделе позвоночника. У пациента имелось распространенное поражение кожи в результате псориаза. В истории его болезни отмечаются постоянное наблюдение у дерматолога и лечение в стационаре. В качестве терапии использовались инъекции глюкокортикостероидов – ГКС (дексаметазон в дозе 8 мг) и местные препараты. Однако состояние кожи продолжало ухудшаться, в результате чего принято решение увеличить дозу дексаметазона до 12 мг. С 2015 г. пациент лечился амбулаторно, посещая дерматолога. В ходе лечения применялись препараты, такие как дексаметазон, Белосалик и салициловая мазь, однако положительная динамика была незначительной. Базисная терапия, включающая циклоспорин и метотрексат, не назначена. За последние 3 года пациент отмечал усиление псориаза с его распространением по всему телу и развитием псориати-

 https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.202837

ческой эритродермии. С 2020 по 2022 г. пациент периодически принимал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), но не проходил полное обследование. В 2022 г. он обратился за медицинской помощью в ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», где запланировали протезирование ТБС. Однако из-за активности основного заболевания и высоких острофазовых тестов пациенту отказано в протезировании и показано обращение к профильному специалисту для лечения. После достижения частичной ремиссии будет рассмотрена возможность протезирования суставов. Учитывая высокую активность заболевания и прогрессирование суставного синдрома у пациента, страдающего псориазом уже 11 лет, рекомендовано начать целенаправленную иммунотерапию. Пациент госпитализирован для подбора терапии в ревматологическое отделение ГБУ РД ГКБ г. Махачкалы.

При объективном осмотре выявлен **слабоположительный** признак поперечной сдавливаемости кистей и стоп. При пальпации остистых отростков позвоночника отмечается болезненность. Сомнительный признак Кушелевского. Обнаружена болезненность при пальпации ахилловых сухожилий. Дактилиты III и I пальцев на левой кисти. Ограничение подвижности в плечевых и локтевых суставах. МТ пациента – 94 кг, рост – 166 см, ИМТ – 34,1, ОТ – 112 см. В лабораторных тестах уровень гемоглобина составил 107 г/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 41 мм/ч, уровень СРБ – 66 мг/л, уровень глюкозы – 7,2 ммоль/л, уровни аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы – в пределах нормы. Индекс Хома – 2,9. Гепатоспленомегалии по данным ультразвукового исследования не выявлено. Рентгенография таза с оценкой ТБС показала наличие состояния после интрамедуллярного остеосинтеза левой бедренной кости (**рис. 1**). Неполностью консолидированный межпозвонковый перелом. Остеоартроз левого ТБС 3-й степени. Асептический некроз головки правой бедренной кости в стадии фрагментации. Магнитно-резонансная томография (МРТ) грудного отдела позвоночника позволила выявить снижение высоты позвонков Th_{VII}, Th_{VIII} с умеренным отеком костного мозга в позвонке Th_{VII} и формированием углового кифоза.

Клинический диагноз у пациента: ПсА с поражением периферических суставов. Рентгенологическая стадия по Штейнброкеру – IV. Клинико-лабораторная активность – III. Индекс DAPSA, отражающий активность ПсА, составил 78, что указывает на высокую активность заболевания. Индекс PASI 90, оценивающий степень поражения кожи псориазом, выявил 3-ю степень, что свидетельствует о значительной площади поражения кожи. У пациента также диагностированы вторичный остеопороз, связанный с продолжительным приемом ГКС, и переломы Th_{VI}–Th_{VIII}. Из сопутствующей патологии привлекает внимание наличие МС. Пациенту, ввиду активности и непрерывного прогрессирования основного заболевания, проведена инициация терапии препаратом ингибитором ИЛ-17 нетакимабом.

В ходе повторной госпитализации весной спустя 1,5 мес у пациента наблюдались выраженное клиническое улучшение состояния, снижение суставного болевого синдрома (БС) и сокращение утренней скованности до 30 мин. Имелась частичная регрессия по псориазу, при этом индекс PASI составлял 53. В лабораторных исследованиях отмечено уменьшение острофазовых показателей, таких как: уровень гемоглобина – 137 г/л, СОЭ – 10 мм/ч, СРБ – 12 мг/л, уровень глюкозы в крови – 6,2 ммоль/л. Обращало на себя внимание снижение МТ с 94 до 85 кг, несмотря на то что пациент не изменил свой образ жизни, не занимался спортом, не придерживался диеты и не принимал анорексигенные средства. При объективном обследовании ОТ составила 104 см, АД снизилось с 145–150/90 до 120–115/70 мм рт. ст.

Рис. 1. **Состояние после интрамедуллярного протезирования левой бедренной кости.**

Fig. 1. **Condition after intramedullary prosthesis of the left femoral bone.**

Во время третьей госпитализации пациента 27 июня 2023 г. для проведения инъекции нетакимаба отмечены положительная динамика по суставному синдрому и ремиссия по кожным проявлениям псориаза при индексе PASI, равном 4. Следует отметить, что, несмотря на отсутствие мероприятий по снижению МТ, у пациента наблюдались снижение МТ до 79 кг и ОТ, равная 95 см. В лабораторных тестах отмечена нормализация СОЭ и СРБ, а уровень глюкозы в крови составил 5,8 ммоль/л. Пациент отмечал нормализацию АД. В связи с проведением эндопротезирования правого ТБС пациент с июля по сентябрь 2023 г. не получал терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

В октябре пациент поступил для продолжения терапии ГИБП на фоне отсутствия обострения симптомов псориаза, несмотря на перерыв в приеме препаратов ГИБП. При объективном обследовании не выявлено симптомов поперечного сжатия кистей и стоп, остистые отростки позвоночника пальпаторно безболезненны, симптом Кушелевского 1-й степени отрицательный. Дактилиты III и I пальцев левой кисти находились в ремиссии. Ограничения в объеме движений в плечевых и локтевых суставах отсутствовали. Наблюдалась положительная динамика как по течению ПсА, так и по показателям лабораторных исследований: СОЭ – 6 мм/ч, СРБ – 10 мг/л, глюкоза – 5,8 ммоль/л, а также по показателям МС. Отмечены дальнейшее снижение МТ, ИМТ, ОТ, нормализация АД и гликемии натощак (**см. рис. 1**).

Клинический случай 2

Пациент А., 39 лет, поступил в отделение с диагностированным аксиальным спондилоартритом (АС), характеризующимся двусторонним сакроилеитом III ста-

Рис. 2. **Стопы пациента с ПсА.**

Примечание. Здесь и на рис. 3: фотографии из личного архива авторов.

Fig. 2. **Feet of a patient with PsA.**

Рис. 3. **Кисти пациентки с ПсА.**

Fig. 3. **Hands of a patient with PsA.**

дии по классификации Келлгрена и наличием антигена HLA-B27. Клинико-лабораторные показатели активности соответствуют 2-й степени. Индекс оценки активности АС (ASDAS) составлял 2,5 балла, шкала оценки активности болезни при АС (BASDAI) – 6,5 балла, функциональный индекс Накенса – 2-я степень. Пациент также имел избыточную МТ (ИМТ – 27,16).

При поступлении пациент предъявлял жалобы на интенсивные боли в грудном и поясничном отделах позвоночника, сопровождающиеся воспалительным ритмом. Утренняя скованность продолжалась до 3 ч. Боли смешанного ритма в ТБС были умеренной интенсивности, в правом лучезапястном суставе отмечалась умеренная боль. Других жалоб пациент активно не предъявлял.

Согласно анамнезу пациент находился под наблюдением с диагнозом АС с 2014 г. Впервые симптомы появились в виде болей воспалительного ритма в нижней части спины и ТБС, иррадиирущих по задней поверхности бедра. Пациент обратился к терапевту по месту жительства, который направил его к неврологу с диагнозом остеохондроза.

Пациенту назначена терапия НПВП, которая дала кратковременный положительный эффект. В связи с усилением БС в суставах пациент обратился в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Учитывая вовлечение в воспалительный процесс периферических суставов, назначена базисная терапия: сульфасалазин 2,0 г/сут на регулярной основе, Аркоксиа 90 мг/сут. Однако при данной терапии положительной динамики не наблюдалось, у пациента сохранялся БС воспалительного характера в пояснице и периферических суставах. В связи с этим 20 июня 2023 г. пациент госпитализирован в ГБУ РД ГКБ, где ему проведена инициация ГИБП. В качестве препарата выбора назначен нетакимаб в дозировке 120 мг. Ему инициирована терапия по схеме, далее продолжено лечение препаратом нетакимаб 120 мг каждые 2 нед. На фоне терапии достигнута положительная динамика. В настоящее время перерыв составляет более 2 мес (по немедицинским показаниям).

Дата следующей плановой госпитализации для продолжения терапии ГИБП – 25 августа 2023 г. Объективный осмотр: выраженный грудной кифоз. Положительный симптом поперечного сжатия кистей и стоп. Болезненность при пальпации плантарной фасции с обеих сторон. Пальпаторная болезненность коленных и голеностопных суставов. Болезненная пальпация ахилловых сухожилий. Положительный симптом Кушелевского 1-й степени. Болезненность при пальпации в зоне крестцово-подвздошного сочленения. Болезненность при пальпации остистых отростков позвоночника и паравертебральных мышц. Ограничение объема движений в ТБС, болезненность при внутренней и наружной ротации. Тест Шобера: 2 см. Экскурсия грудной клетки: 1 см. Тест Отта: 0 см. Тест Томайера: 1 см. Антропометрические данные: рост – 180 см, МТ – 88 кг, ИМТ – 27,16, ОТ – 93 см. Лабораторные показатели на момент госпитализации: СОЭ – 35 мм/ч, СРБ – 25 мг/л, уровень глюкозы – 6,1 ммоль/л. Индекс Хома – 2,7. Пациент получал данную терапию регулярными инъекциями с августа 2023 г., придерживаясь графика каждые 2 нед. Во время последующей госпитализации в октябре клиническое наблюдение врача и субъективная оценка пациента продемонстрировали положительную динамику. Отмечены значительное уменьшение БС в области крестцово-подвздошного сочленения и полное исчезновение боли в периферических суставах. Лабораторные анализы выявили нормализацию показателей СОЭ и СРБ, которые составили 14 мм/ч и 9 мг/л соответственно. Кроме того, пациент сообщил о снижении МТ с 88 до 72 кг. Важно отметить, что, как и в предыдущем случае, пациент не контролировал режим питания и не занимался спортивной активностью, что исключает приведенные факторы из причин улучшения состояния.

Клинический случай 3

Пациентка К., 61 год, наблюдается с диагнозом ПсА с поражением периферических суставов, спондилитом, двусторонним сакроилеитом рентгенологической стадии II, двусторонним кокситом, поражением периферических энтезитов. BASDAI – 8,5, DAPSA 28 – 65, функциональный индекс Накенса – 2–3-я степень. Бляшечный псориаз, распространенная форма, с достигнутой медикаментозной ремиссией. Псориатическая ониходистрофия кистей и стоп с частичным регрессом. Сопутствующий диагноз: хронический гастрит, вне обострения. Ожирение 2-й степени.

При обращении пациентка предъявляет жалобы на боли в области проксимальных и дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп (**рис. 2, 3**), которые характеризуются воспалительным ритмом, высокой интенсивностью и выраженным ограничением объема движений.

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.202837

Отмечаются боли смешанного ритма в области коленных и плечевых суставов, боли воспалительного ритма в голеностопных и лучезапястных суставах, выраженная утренняя скованность, сохраняющаяся в течение всего дня. Наблюдаются псориатические бляшки на локтях, сгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей.

Анамнез заболевания: пациентка впервые обратилась к врачу-ревматологу в 2009 г. с жалобами на боли в правом голеностопном и левом лучезапястном суставах воспалительного характера. Позже (точные сроки не установлены) появились бляшки в волосистой части головы, безболезненные, сопровождающиеся умеренным зудом и шелушением. Поставлен диагноз: ПсА. Назначена терапия метотрексатом в дозировке 2,5 мг/нед с последующим увеличением до 5 мг/нед. Терапия не привела к улучшению состояния. В связи с развитием побочных эффектов (тошноты, не устраняемой Церукалом) препарат отменен. С 2009 по 2019 г. пациентка принимала НПВП и ГКС, что привело к слабовыраженной положительной динамике. В 2019 г. после обращения к ревматологу в связи с выраженным обострением ей назначен лефлуномид (Арава) в дозе 20 мг/сут однократно. Несмотря на шестимесячный непрерывный прием, у пациентки сохранялся суставной БС, а псориатические высыпания усилились. В 2022 г. госпитализирована в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», где также проконсультирована врачом-дерматологом. Поставлен диагноз: обыкновенный псориаз, распространенная форма, прогрессирующая стадия. Дистрофия ногтей (псориатическая ониходистрофия кистей и стоп). Пациентке рекомендованы: Такролимус 0,1% мазь 2 раза в сутки, на верхние и нижние конечности – Дайвобет 2 раза в сутки в течение 8 нед, на волосистую часть головы – Ксамиол гель 1 раз в сутки на протяжении 4 нед. При госпитализации в отделение ревматологии ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» в лабораторных тестах отмечены высокие титры острофазовых тестов: СОЭ – 30 мм/ч, СРБ – 58 мг/л, гемоглобин – 85 г/л. По данным МРТ выявлены признаки сакроилеита и спондилита. Назначена терапия адалимумабом (Хумира) в дозе 40 мг 2 раза в неделю. На фоне этого лечения отмечалась положительная динамика. Однако из-за отсутствия в регионе ГИБП у пациентки произошло очередное обострение заболевания. В июле 2022 г. ее перевели на препарат цертолизумаба пэгол (Симзия) в дозе 200 мг подкожно 1 раз в 2 недели. Пациентка получала регулярную терапию препаратом Симзия до декабря 2022 г. Несмотря на проводимую терапию, у нее сохранялся суставной БС с утренней скованностью до полудня и высокими острофазовыми показателями (СРБ – 70 мг/л, СОЭ – 65 мм/ч). С декабря по август 2023 г. на регулярной основе лечение не получала. В июле 2023 г. повторно выполнена МРТ крестцово-подвздошных суставов и поясничного отдела позвоночника, выявлено сохранение признаков активного воспаления наряду с хроническим воспалением суставов (**рис. 4**).

В связи с высокой активностью основного заболевания, вовлечением периферических суставов и прогрессированием поражения в августе 2023 г. госпитализирована в отделение ревматологии ГБУ РД ГКБ, инициирован препарат нетакимаб 120 мг подкожно. Пациентка с псориатическими кожными поражениями на верхних и нижних конечностях. Рост – 158 см, МТ – 90 кг на начало терапии (ОТ – 90 см). При объективном осмотре выявлен резко положительный симптом поперечного сжатия кистей и стоп. Пальпаторно отмечается болезненность в области правого локтевого сустава. Имеются ограничение объема движений в плечевых суставах, деформация лучезапястных и голеностопных суставов, а также деформация пальцев кистей с разнонаправленным поражением. Наблюдается сгибательная контрактура пальцев рук. До начала лечения лабораторные показатели были следующими: общий холестерин – 7,5 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 4,2 ммоль/л, СРБ – 34 мг/л, СОЭ – 40 мм/ч. Другие показатели соответствовали возрастной норме. Индекс Хома – 3,0. В течение 6-недельной терапии достигнут клинический эффект по псориазу с индексом PASI 0, что соответствует полной ремиссии. Однако сохранялся умеренной интенсивности БС в периферических суставах воспалительного характера с утренней скованностью до 2 ч. Индексы активности заболевания DAPSA 28 и BASDAI составили 45 и 6,0 соответственно. В динамике лабораторных показателей отмечено улучшение: общий холестерин снизился до 5,1 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – до 3,8 ммоль/л, СРБ – до 11,0 мг/л, СОЭ – до 25 мм/ч. Наблюдались снижение МТ до 84 кг и уменьшение ОТ до 87 см на момент осмотра.

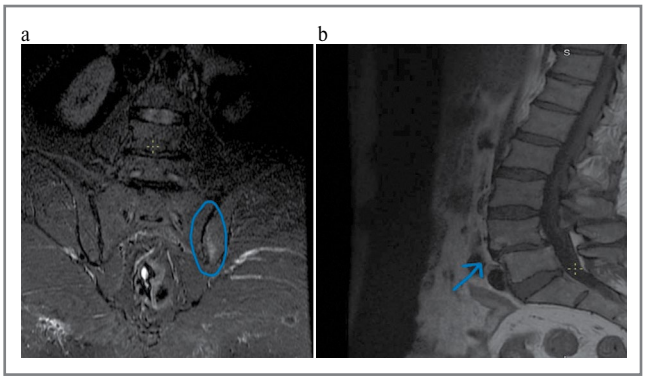


Рис. 4. **Передний спондилит L_{IV}–L_V:** *a* – фронтальная плоскость; *b* – сагиттальная плоскость.

Fig. 4. **Anterior spondylitis L_{IV}–L_V:** *a* – frontal plane; *b* – sagittal plane.

Обсуждение

Нетакимаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на ИЛ-17А – провоспалительный цитокин, чрезмерное производство которого в первую очередь связано с активацией Th17. При хронических иммуновоспалительных заболеваниях патологическая активация Th17-клеток и гиперпродукция ИЛ-17А усиливают клеточный иммунный ответ и повышают выработку других медиаторов воспаления, таких как ИЛ-1 и 6, ФНО-α [17]. Th17-клетки играют важную роль в защите организма от определенных патогенов, включая внеклеточные бактерии и грибы. Однако в последнее время они привлекли пристальное внимание из-за своей центральной роли в патогенезе различных воспалительных процессов, в том числе аутоиммунных заболеваний. Механизм действия нетакимаба заключается в нейтрализации ИЛ-17А, что приводит к подавлению активации Th17-клеток и уменьшению высвобождения медиаторов воспаления. Это делает нетакимаб эффективной терапевтической стратегией при хронических иммуновоспалительных заболеваниях, таких как псориаз, ПсА, анкилозирующий спондилит и болезнь Крона. В представленных клинических случаях продемонстрировано, что применение нетакимаба, обладающего основным иммуносупрессивным механизмом действия на ИЛ-17, приводило не только к уменьше-

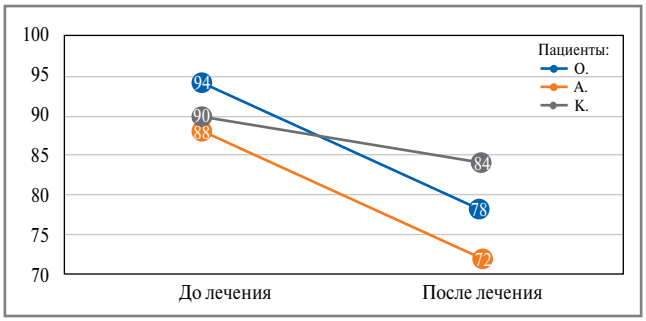


Рис. 5. **Динамика МТ после введения нетакимаба, кг.**

Fig. 5. **BW change after administration of netakimab, kg.**

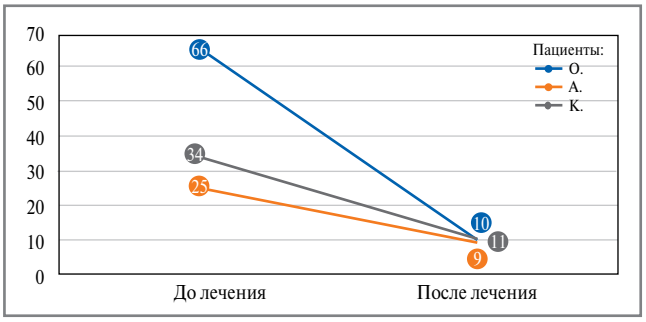


Рис. 6. **Динамика СРБ после введения нетакимаба, мг/л.**

Fig. 6. **CRP change after administration of netakimab, mg/L.**

нию системной воспалительной реакции, но и к снижению выраженности ожирения как одного из компонентов МС. Одним из возможных терапевтических подходов является блокада ИЛ-17 с использованием антител или ингибиторов сигнального пути ИЛ-17. Такой подход может привести к снижению уровня воспаления и улучшению метаболических параметров у пациентов с МС [18].

Динамика снижения МТ у 3 пациентов с анкилозирующим спондилитом и МС после курса терапии нетакимабом приведена на **рис. 5.** Отмечается выраженная тенденция к снижению МТ у всех 3 пациентов. Снижение МТ составило у пациентов О. и А. 16 кг (-17,0 и -18,2% соответственно) через 32 нед терапии, у пациента К. – 6 кг (-6,7%).

Факт снижения МТ послужил основой для гипотезы о том, что применение нетакимаба может сопровождаться плейотропными эффектами, в том числе способствовать снижению МТ путем воздействия на ключевое иммунное звено патогенеза ожирения – ингибирование ИЛ-17 или его рецепторов. Это может приводить к уменьшению воспаления и улучшению метаболического профиля при ожирении и МС (**рис. 6**).

ИЛ-17 играет значительную роль в патогенезе и прогрессировании МС посредством модуляции воспалительных и метаболических путей. Механизмы влияния ИЛ-17 на МС многообразны.

Одними из основных механизмов являются активация воспалительного ответа и повышение продукции провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6 и туморнекротизирующий ФНО-α. Данная усиливающаяся воспалительная реакция способствует инсулинорезистентности и другим метаболическим нарушениям [19].

Кроме того, установлено, что ИЛ-17 стимулирует выработку других цитокинов, включая межклеточную молекулу адгезии 1 (ICAM-1), которая играет роль в развитии атеросклероза и гипертензии [20]. Исследования на животных и клинические исследования подтверждают существенную роль ИЛ-17 в патогенезе и прогрессировании МС. Блокирование ИЛ-17 или его сигнального пути может привести к снижению воспаления и улучшению метаболических параметров у экспериментальных моделей МС [21]. Аналогичные результаты получены в клинических исследованиях, где у пациентов с МС терапия, нацеленная на снижение уровня ИЛ-17, приводила к улучшению метаболических показателей [22].

Заключение

Перепрофилирование лекарств представляет собой эффективный метод использования существующих фармацевтических препаратов для новых терапевтических показаний, отличающихся от первоначальных. В отличие от разработки новых препаратов перепрофилирование экономит время и ресурсы, поскольку имеющиеся данные о безопасности и фармакологии могут быть использованы для новых применений.

Приведенный подход включает выявление новых мишеней для действующих лекарств и оценку их потенциала в лечении рассеянного склероза (РС). Существуют многочисленные примеры успешного перепрофилирования лекарств для лечения РС.

Одним из примеров является метформин – препарат, первоначально используемый для лечения СД 2. Исследования продемонстрировали его эффективность в лечении ожирения и МС. Метформин улучшает чувствительность к инсулину, подавляет аппетит и регулирует уровень глюкозы в крови организма [23].

Тиазолидиндионы, традиционно применяемые для лечения диабета, обладают способностью уменьшать активацию тромбоцитов и воспаление, что может принести пользу при РС [24]. Кроме того, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента способствуют снижению инсулинорезистентности и улучшению функции поджелудочной железы [25].

Таким образом, перепрофилирование существующих лекарственных средств для новых терапевтических целей в лечении МС представляет собой перспективный подход, позволяющий использовать существующий фармакологический потенциал. Известно, что МС является комплексом нарушений, включающим избыточный вес, инсулинорезистентность, гипертензию и дислипидемию [26].

Рассматриваемые нарушения обусловлены не только метаболическими факторами, но и иммунологическими механизмами. Понимание взаимодействия между ИЛ-17 и метаболическими факторами открывает новые возможности для разработки терапевтических подходов к лечению МС. Известно, что снижение МТ благоприятно влияет на уменьшение сосудистого риска и восстановление эндотелиальной дисфункции.

ИЛ-17 является ключевым цитокином, продуцируемым Th17-лимфоцитами – одним из подтипов Т-хелперных клеток. В последние годы обнаружено, что ИЛ-17, проинфламматорный цитокин, играет важную роль в развитии и прогрессировании МС [27].

ИЛ-17 – ключевой цитокин, участвующий в воспалительном ответе, который активирует макрофаги, нейтрофилы и другие иммунные клетки. В последние годы накопились свидетельства, связывающие повышенные уровни ИЛ-17 со значительным ухудшением метаболического профиля, предрасполагающего к развитию ожирения, ин-

сулинорезистентности и других компонентов МС [28]. Показано, что снижение концентрации ИЛ-17 при приеме добавок калия и улучшение инсулинорезистентности могут быть связаны со снижением концентрации ИЛ-17А [28].

Роль ИЛ-17 в патогенезе МС подчеркивает существенную роль иммунологических механизмов в развитии данного заболевания. Конкретные механизмы, с помощью которых ИЛ-17 регулирует адипогенез и метаболизм адипоцитов, потребуют дальнейшего изучения, но, вероятно, в этом будет участвовать ряд механизмов. **Ингибирование ИЛ-17 с помощью препарата нетакимаб, таргетирующего звенья патогенеза воспаления, представляется нам перспективным терапевтическим подходом в лечении коморбидных пациентов, у которых помимо ПсА имеются сопутствующий МС и его осложнения**.

Взаимодействие ИЛ-17 с метаболическими факторами открывает новые возможности для разработки терапевтических стратегий для МС. Дальнейшие исследования в этой области могут расширить спектр доступных лекарственных средств и улучшить результаты лечения пациентов с МС.

Раскрытие интересов. В подготовке материала принимала участие компания «Биокад». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Disclosure of interest. The company «Biocad» took part in the preparation of the article. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Биокад».

Funding source. This article was prepared with support by «Biocad».

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ДГМУ (протокол №04 от 04.02.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of Dagestan State Medical University (protocol №04 dated from 04.02.2023). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АД – артериальное давление
АС – аксиальный спондилоартрит
БС – болевой синдром
ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
ГКС – глюкокортикостероиды
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
МРТ – магнитно-резонансная томография
МС – метаболический синдром
МТ – масса тела
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОТ – окружность талии
ПсА – псориатический артрит
РС – рассеянный склероз
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ТБС – тазобедренный сустав
ФНО-α – фактор некроза опухоли α
DLQI (Dermatology Life Quality Index) – дерматологический индекс качества жизни
NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) – индекс тяжести псориаза ногтей
PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс распространенности и тяжести псориаза
Th17 – Т-хелперы 17-го типа
treg – регуляторные Т-клетки

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ruiz de Morales JMG, Puig L, Daudén E, et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies. *Autoimmun Rev.* 2020;19(1):102429. DOI:10.1016/j.autrev.2019.102429
2. Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., и др. Клинико-инструментальная характеристика псориатического артрита у мужчин и женщин. Данные когортного наблюдательного исследования. *Терапевтический архив.* 2024;96(5):479-85 [Korsakova YL, Korotaeva TV, Loginova EI, et al. Clinical and instrumental characteristics of psoriatic arthritis in men and women. Data from a cohort observational study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(5):479-85 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.05.202703
3. Zindancı I, Albayrak O, Kavala M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:312463. DOI:10.1100/2012/312463
4. Merola JF, Kavanaugh A, Lebwohl MG, et al. Clinical Efficacy and Safety of Psoriasis Treatments in Patients with Concomitant Metabolic Syndrome: A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(10):2201-26. DOI:10.1007/s13555-022-00790-2
5. Wu JJ, Kavanaugh A, Lebwohl MG, et al. Psoriasis and metabolic syndrome: implications for the management and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(6):797-806. DOI:10.1111/jdv.18044
6. Singh S, Facciorusso A, Singh AG, et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor-α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(5):e0195123. DOI:10.1371/journal.pone.0195123
7. Abdel-Moneim A, Bakery HH, Allam G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother.* 2018;101:287-92. DOI:10.1016/j.biopha.2018.02.103
8. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(8):215-25. DOI:10.1177/1753944717711379
9. Mohamed SM, Shalaby MA, El-Shiekh RA, et al. Metabolic syndrome: risk factors, diagnosis, pathogenesis, and management with natural approaches. *Food Chemistry Advances.* 2023;3:100335. DOI:10.1016/j.focha.2023.100335

10. Schmidleithner L, Thabet Y, Schönfeld E, et al. Enzymatic Activity of HPGD in Treg Cells Suppresses Tconv Cells to Maintain Adipose Tissue Homeostasis and Prevent Metabolic Dysfunctio. *Immunity.* 2019;50(5):1232-48.e14. DOI:10.1016/j.immuni.2019.03.014
11. Hao Y, Zhu YJ, Zou S, et al. Metabolic Syndrome and Psoriasis: Mechanisms and Future Directions. *Front Immunol.* 2021;12:711060. DOI:10.3389/fimmu.2021.711060
12. Su L, Xu C, Huang H, et al. Effects of tumor necrosis factor-alpha inhibitors on lipid profiles in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2024;15:1354593. DOI:10.3389/fimmu.2024.1354593
13. Borska L, Kremlacek J, Andrys C, et al. Systemic Inflammation, Oxidative Damage to Nucleic Acids, and Metabolic Syndrome in the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11). DOI:10.3390/ijms18112238
14. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica.* 1978;157(4):238-44. DOI:10.1159/000250839
15. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом Министерства здравоохранения Российской Федерации. М. 2013. Режим доступа: mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf. Ссылка активна на 06.03.2024 [Rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh s metabolicheskim sindromom Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Moscow. 2013. Available at: mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf. Accessed: 06.03.2024 (in Russian)].
16. Shahrara S, Huang Q, Mandelin AM 2nd, Pope RM. TH-17 cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(4):R93. DOI:10.1186/ar2477
17. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современное лечение спондилоартритов: фокус на нетакимаб. *Терапевтический архив.* 2024;96(5):543-50 [Karateev DE, Luchikhina EL. Current treatment for spondyloarthritis: focus on netakimab. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(5)543-50 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.05.202794
18. Kaur S, Atri S. Interleukin-17 (IL-17) family cytokines and their receptors in cardiovascular diseases: a potential therapeutic target? *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018;39:137-144.
19. Marzolla V, Armani A, Mammi C, et al. Essential role of ICAM-1 in aldosterone-induced atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 2017;232:233-42. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.01.013
20. Jhun JY, Yoon BY, Park MK, et al. Combined treatment with a long-acting form of FGF21 and LXR agonist improves lipid metabolism in ob/ob mice. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(11):1737-44.
21. Xu R, Tao A, Zhang S, Zhang M. Neutralization of interleukin-17 attenuates high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2013;45(9):726-33. DOI:10.1093/abbs/gmt065
22. Herman R, Kravos NA, Jensterle M, et al. Metformin and Insulin Resistance: A Review of the Underlying Mechanisms behind Changes in GLUT4-Mediated Glucose Transport. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3). DOI:10.3390/ijms23031264
23. Colca JR, Scherer PE. The metabolic syndrome, thiazolidinediones, and implications for intersection of chronic and inflammatory disease. *Mol Metab.* 2022;55:101409. DOI:10.1016/j.molmet.2021.101409
24. Bitkin EC, Boyraz M, Taşkın N, et al. Effects of ACE inhibitors on insulin resistance and lipid profile in children with metabolic syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(3):164-9. DOI:10.4274/Jcrpe.1020
25. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
26. Mohamed R, Jayakumar C, Chen F, et al. Low-Dose IL-17 Therapy Prevents and Reverses Diabetic Nephropathy, Metabolic Syndrome, and Associated Organ Fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):745-65. DOI:10.1681/ASN.2014111136
27. Winer S, Chan Y, Paltser G, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat Med.* 2009;15(8):921-9. DOI:10.1038/nm.2001
28. Wen W, Wan Z, Zhou D, et al. The Amelioration of Insulin Resistance in Salt Loading Subjects by Potassium Supplementation is Associated with a Reduction in Plasma IL-17A Levels. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017;125(8):571-7. DOI:10.1055/s-0042-101793

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.06.2024

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203112

BY-NC-SA 4.0

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Применение внутрисуставных инъекций полинуклеотидов для прекондиционирования сустава перед введением бионической кросс-линк гиалуроновой кислоты

И.С. Свинцицкая✉[1], К.Ю. Волков[1], А. Четайкин Шторм[2]

[1]ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;
[2]Госпиталь Гедструп, Дания

Аннотация

В статье рассматривается применение внутрисуставных инъекций полинуклеотидов (ПН) для прекондиционирования сустава перед введением высокомолекулярной гиалуроновой кислоты (ГК) в контексте лечения остеоартрита (ОА). ОА продолжает оставаться одной из основных проблем, значительно влияющих на качество жизни пациентов, вызывая боли и ограничивая подвижность суставов. Традиционная терапия, включающая инъекции ГК, демонстрирует обнадеживающие результаты, особенно в случае использования перекрестно-сшитой ГК, изучаемой за ее продолжительный терапевтический эффект. Однако на практике отсутствие должного ответа на лечение у пациентов с активными синовитами создает необходимость в новых методах подготовки сустава к инъекциям. В статье рассматриваются подходы к прекондиционированию, включая предварительное использование ПН как средства, способствующего улучшению исхода лечения. Препараты ПН обладают потенциальными преимуществами, способствуя восстановлению тканей и улучшая восприятие инъекций ГК. Результаты предварительных исследований подчеркивают важность данной стратегии в практике ортопедической и ревматологической помощи, указывая на возможность значительного повышения качества жизни пациентов с ОА за счет комплексного подхода к внутрисуставной терапии.

Ключевые слова: остеоартрит, внутрисуставные инъекции, перекрестно-сшитая гиалуроновая кислота, полинуклеотиды, прекондиционирование сустава

Для цитирования: Свинцицкая И.С., Волков К.Ю., Четайкин Шторм А. Применение внутрисуставных инъекций полинуклеотидов для прекондиционирования сустава перед введением бионической кросс-линк гиалуроновой кислоты. Терапевтический архив. 2024;96(12):1238–1244. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203112

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Intra-articular injections of polynucleotides for joint preconditioning before the injections of bionic cross-link hyaluronic acid. Case report

Irina S. Svintsitskaya✉[1], Konstantin Yu. Volkov[1], Aleksei Chetaikin Storm[2]

[1]Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;
[2]Hospital Gedstrup, Denmark

Abstract

The article discusses intra-articular injections of polynucleotides (PN) for joint preconditioning before the injections of high-molecular-weight hyaluronic acid (HA) in the context of treating osteoarthritis (OA). OA is still one of the significant problems that affect patients' quality of life, causing pain and limiting joint mobility. Conventional therapy, including HA injections, has shown encouraging results, especially using cross-linked HA being studied for its long-lasting therapeutic effect. However, in practice, the lack of a proper response to treatment in patients with active synovitis determines the need for new methods of joint preconditioning for injection. The article discusses approaches to preconditioning, including PN use, to improve treatment outcomes. PN-based agents potentially promote tissue repair and improve the perception of HA injections. The results of preliminary studies emphasize the importance of this strategy in the practice of orthopedic and rheumatological care, indicating the possibility of significantly improving the quality of life of OA patients through an integrated approach to intra-articular therapy.

Keywords: osteoarthritis, intra-articular injections, cross-linked hyaluronic acid, polynucleotides, joint preconditioning

For citation: Svintsitskaya IS, Volkov KYu, Chetaikin Storm A. Intra-articular injections of polynucleotides for joint preconditioning before the injections of bionic cross-link hyaluronic acid. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1238–1244. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203112

Введение

Остеоартрит (ОА) остается одной из ведущих проблем, значимо снижающих качество жизни пациентов, вызывая болевые ощущения и ограничивая подвижность суставов [1]. В поиске эффективных и быстродействующих способов контроля этого заболевания в последнее время все больше внимания уделяется методам локальной инъекционной терапии, в том числе препаратам гиалуроновой кислоты (ГК) [2–4]. Препараты ГК традиционно применяются для улучшения функциональности сустава за счет улучшения реологических

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Свинцицкая Ирина Сергеевна** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. факультетской терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: sonirinadoc@mail.ru

✉**Irina S. Svintsitskaya.** E-mail: sonirinadoc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1317-8276

Волков Константин Юрьевич – ст. ординатор ревматологического отд-ния каф. факультетской терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»

Konstantin Yu. Volkov. ORCID: 0000-0001-8310-5323

Четайкин Шторм Алексей – ортопед Госпиталя Гедструп

Aleksei Chetaikin Storm. ORCID: 0009-0000-1508-5738

свойств суставной жидкости. Особое внимание в последнее время уделяется препаратам перекрестно-сшитой (Cross-Linked) ГК (ПСГК), обладающей повышенной устойчивостью и, следовательно, более продолжительным терапевтическим эффектом [5, 6]. Внутрисуставное введение подобных препаратов рассматривается в качестве одного из наиболее перспективных методов достижения быстрого и продолжительного контроля над симптомами ОА, такими как боль и ограничение функции сустава. Однако в повседневной практике врачам нередко приходится сталкиваться с рядом ограничений при применении препаратов ГК, в частности с наличием активных синовитов, особенно у пациентов, имеющих другие ревматические заболевания и вторичный ОА. Наличие подобных ограничений позволяет задуматься о разработке методик прекондиционирования сустава, т.е. его подготовки к введению препаратов высокомолекулярной ГК. В настоящее время уже достаточно хорошо изучены и описаны сочетания внутрисуставного введения высокомолекулярной ГК с предварительным применением глюкокортикостероидов и/или препаратов низкомолекулярной ГК [7–9]. Также одной из возможных перспектив в прекондиционировании сустава видится применение таких препаратов, как полинуклеотиды (ПН).

Препараты ГК оказали значительное влияние на терапию ОА, особенно у пациентов, которым не помогают традиционные фармакологические методы лечения. Для пациентов, у которых отсутствует должный ответ на фармакологическую терапию или имеются сопутствующие заболевания, ограничивающие медицинские возможности, внутрисуставные инъекции с ГК играют важную роль [10–12].

На протяжении всего периода внутрисуставного применения препаратов ГК актуальными оставались вопросы увеличения выраженности и продолжительности эффекта, что позволило бы увеличить интервалы между необходимостью внутрисуставного вмешательства, улучшая тем самым качество жизни пациента.

История получения ПСГК для внутрисуставного введения прошла несколько этапов. Препараты I поколения разработаны еще в начале 1980-х годов, но в силу своих биологических свойств (в производстве использовались продукты животного происхождения, в том числе петушиные гребни) они могли вызывать гранулематозное воспаление, эозинофильную инфильтрацию и значительное увеличение количества клеток в синовиальной жидкости (СЖ) [13]. Это привело к появлению новой на тот период технологии NASHA (non-animal stabilized hyaluronic acid), в ходе которой использовались не петушиные гребни, а продукты бактериальной ферментации, а сама реакция поперечной сшивки происходила при определенной температуре. В дальнейшем происходило усовершенствование технологий получения гидрогелей ГК, что привело к разработке современной запатентованной технологии Crosslinked Hyaluronic Acid Platform (CHAP) [13]. Для получения сшитой ГК на основе технологии CHAP используют две разные температуры в течение более длительного времени для обеспечения полноты сшивания молекул. Особенность технологии состоит в том, что перед созданием межмолекулярных ковалентных связей между молекулами ГК их предварительно «запутывают в клубок». Именно эта дополнительная опция позволяет использовать меньше кросс-линкера («вещества» для создания связей) и тем самым обеспечивает важные характеристики ПСГК, такие как «легкость» введения и хорошую переносимость препарата пациентом [14]. Препараты на основе этой технологии называются «бионическими кросс-линками».

Эффективность ПСГК в клинической практике подтверждается многочисленными исследованиями, демонстрирующими ее превосходство над более традиционными линейными формами. По данным исследований, ПСГК демонстрирует превосходство над линейными формами по показателю боли на 26 и 52-й неделях, что свидетельствует о ее долговременном положительном воздействии [5, 9, 12, 13, 15].

Преимущества ПСГК заключаются не только в улучшении вязкоэластичных свойств суставной жидкости, но и в способности уменьшать выраженность воспалительных процессов. В ряде работ при биохимическом исследовании СЖ продемонстрированы снижение концентрации провоспалительных цитокинов, стабилизация уровня маркера деградации коллагена II типа [5]. Также отмечено, что применение ПСГК способствовало снижению экспрессии генов интерлейкина (ИЛ)-8, индуцибельной синтазы, оксида азота и фактора некроза опухоли α [6, 13, 14, 16]. Следовательно, ПСГК может оказывать защитный эффект в виде снижения выработки провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ (MMPs) – ферментов, разрушающих хрящ и способствующих повреждению суставов при ОА [7].

Эти данные свидетельствуют о комплексном восстановительном воздействии ГК на суставы и подчеркивают не только краткосрочные, но и долговременные преимущества использования ПСГК, обеспечивающей восстановление и улучшение состояния суставов [17].

Таким образом, ПСГК представляет собой важный компонент лечения ОА благодаря своей способности не только уменьшать болевые ощущения, но и оказывать структурно восстанавливающее воздействие. Это особенно актуально для пациентов, испытывающих сильные ограничения подвижности сустава от болевого синдрома, для которых высокоэффективная терапия с использованием ПСГК может стать решающим фактором в возвращении к активной жизни.

Флексотрон® Кросс позиционируется как первый в России бионический кросс-линк препарат, свойства которого соответствуют принципам действия нативной СЖ. Технология получения препарата (CHAP) обеспечивает лучшие амортизационные свойства, достаточную легкость введения, хорошую переносимость и длительный эффект, позволяющий применять 1 инъекцию на курс. Кроме того, на 2-й неделе после введения Флексотрон® Кросс по мере распада поперечных связей модулирует биологические факторы и уменьшение боли, в этом случае действие продукта обусловлено процессом вискоиндукции собственной ГК [18].

В результате прямого сравнения Флексотрон® Кросс, являющегося III поколением ПСГК, с предшествующими аналогом продемонстрировано, что в обеих группах наблюдалось значительное улучшение показателей индекса боли по Визуальной аналоговой шкале, индексу WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index), который широко используется для оценки боли, скованности, функции и состояния здоровья у пациентов с ОА тазобедренного или коленного сустава. Однако у пациентов, получавших Флексотрон® Кросс, наблюдалась значительно более быстрая положительная динамика показателя боли через 1, 3 и 6 мес по сравнению с теми, кто получал препараты предыдущего поколения [19]. Кроме того, показатель скованности (WOMAC), оцененный через 6 мес, также свидетельствовал в пользу лечения современными средствами [19].

При прямом сравнении эффективности и безопасности использования Флексотрон® Кросс и Дьюралана в течение 52 нед при лечении ОА коленного сустава (КС) отмече-

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203112

но улучшение в обеих группах, однако показатели боли и скованности по Визуальной аналоговой шкале и WOMAC оказались лучше в группе Флексотрон® Кросс: отмечались более короткое время выполнения теста «встань и иди» и более высокий показатель удовлетворенности, чем в группе Дьюралана, в течение первых 39 нед наблюдения [18].

Как показывают обзоры, интеграция таких препаратов в терапевтические схемы должна учитывать индивидуальные особенности пациента, специфику заболевания, а само введение препарата также имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать при работе с ним.

Высокая плотность препарата Флексотрон® Кросс может обусловливать кратковременный (до 2–3 дней) дискомфорт и ощущение распирания в суставе после введения препарата, которые не являются побочным эффектом или осложнением и в большинстве случаев проходят самостоятельно. В случае необходимости для уменьшения дискомфорта можно использовать холод и нестероидные противовоспалительные средства.

Кроме того, снизить частоту развития дискомфорта помогают сгибательно-разгибательные движения в КС сразу после введения препарата.

Необходимо помнить, что введение продуктов ПСГК требует обязательного соблюдения ряда условий, основными из которых являются следующие:

1. Инъекции в «сухой» сустав. Даже если выпот небольшой – 5 мл и более, лучше перед введением ГК и вообще любого препарата для локальной инъекционной терапии (ЛИТ) выяснить, с чем связано воспаление.
2. При ревматологическом заболевании вводить ГК можно только в период ремиссии. Ремиссия должна быть стойкой, не менее 6 мес. Введение осуществляется только после консультации ревматолога, оценки активности заболевания, в том числе с применением объективных методов исследования и расчетом соответствующих индексов при наличии таковых [20].

Прежде всего врачу необходимо убедиться в отсутствии синовита либо, если синовит имеется, выполнить подготовку – «прекондиционирование» сустава.

Прекондиционирование сустава перед введением ПСГК является перспективной стратегией, улучшающей клинические результаты лечения ОА [7]. Так, уже описаны методики применения линейной ГК перед введением ПСГК. Показано, что при их последовательном введении с интервалом 1 нед и повторном введении через 6 мес отмечались улучшение функциональных показателей по индексу WOMAC, увеличение диапазона движений, снижение выраженности боли, а также снижение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-9, ИЛ-17 и др.) в плазме крови и СЖ, увеличение толщины хрящевой пластинки по данным ультразвукового исследования (УЗИ) [7, 9, 21]. Значимым представляется и тот факт, что указанные эффекты сохранялись через 12 мес от начала экспериментальной части исследования. Подобное последовательное применение линейной (например, Флексотрон® Смарт) и сшитой форм ГК позволяет более полно реализовать ее возможности, раскрыть протективный потенциал и обеспечить прекондиционирование сустава [7].

Также имеются данные об эффективности совместного применения препаратов ПН и ГК.

ПН представляют собой смесь пуринов, пиримидинов, дезоксирибонуклеотидов и дезоксирибонуклеозидов с трофической активностью. Они не производятся синтетическим путем и имеют естественное происхождение. Высокоочищенные ПН создают постоянную поддержку вязкости, а также обеспечивают азотистыми основаниями предшественников нуклеозидов и нуклеотидов хондроциты и мезенхимальные клетки природного происхождения. При введении в полость сустава высокоочищенные ПН подвергаются ферментативному расщеплению с высвобождением нуклеозидов, нуклеотидов и азотистых оснований, обеспечивая тем самым долговременные увлажняющие и вязкоупругие свойства СЖ [22].

ПН могут индуцировать выработку коллагена, миграцию некоторых типов клеток, в том числе и мезенхимальных стволовых, и тем самым стимулировать рост хрящевой ткани и повышать регенеративные свойства хряща. Как показало исследование *in vitro*, воссозданием благоприятной физиологической микросреды здорового хряща с помощью ПН оказывается прямое воздействие на хондроциты с возможностью восстановления атрофированных тканей. Все биоптаты атрофированной хрящевой ткани, пролеченные *in vitro*, восстанавливали нормальное образование коллагена II типа, аггрекана и демонстрировали активный синтез хрящевого матрикса, который ранее являлся угнетенным [22–24].

Таким образом, ПН демонстрировали протективный эффект *in vitro* в виде предотвращения истощения функции тканей или клеток, полученных из биоптатов хряща [23].

Кроме того, показано, что ПН способствуют уменьшению воспаления, что подтверждено исследованием уровня провоспалительных цитокинов в СЖ на фоне лечения полинуклеотидными препаратами [24, 25]. В доклинических и клинических исследованиях ПН показали положительные результаты в регенерации костно-мышечной ткани, снижении деградации протеогликанов и активности MMPs в хрящевой ткани. На модели артрита отмечено уменьшение признаков воспаления и продукции провоспалительных цитокинов [23]. Высокоочищенные ПН также показали противовоспалительное действие за счет частичного ингибирования пути транскрипционного фактора NF-κB (ядерного фактора κB) [26].

В клинических испытаниях инъекции ПН показали хорошую переносимость и эффективность в уменьшении боли в суставах при лечении ОА КС [24, 26].

Показано также, что сочетанное применение ПН и ГК приводило к снижению уровня MMPs, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α и простагландина Е2 в СЖ, тогда как лечение только одной ГК приводило к снижению только показателей ИЛ-6, ИЛ-8 и простагландина Е2 [10, 11, 27].

Синергия между ПН и ГК в отношении трофики хондроцитов и контроля боли убедительно доказана *in vitro* и *in vivo*, так же как и безопасность обеих групп препаратов [10].

Потенцирующий эффект этих двух средств является обоснованием для их совместного применения. Результаты двухлетнего двойного слепого исследования подтвердили, что одновременное внутрисуставное введение комбинации ПН и ГК имеет значительные преимущества по влиянию на боль и функциональные нарушения в КС в сравнении с применением только ГК.

Эффективность лечения ОА существенно повышается при использовании стратегии прекондиционирования суставов перед введением ПСГК. Важным элементом этой стратегии является применение ПН. Эти молекулы демонстрируют высокую вискосуплиментарность благодаря связыванию поляризованных молекул с ионами воды, что позволяет им функционировать как через фармакологические, так и нефармакологические механизмы. Эта многофункцио-

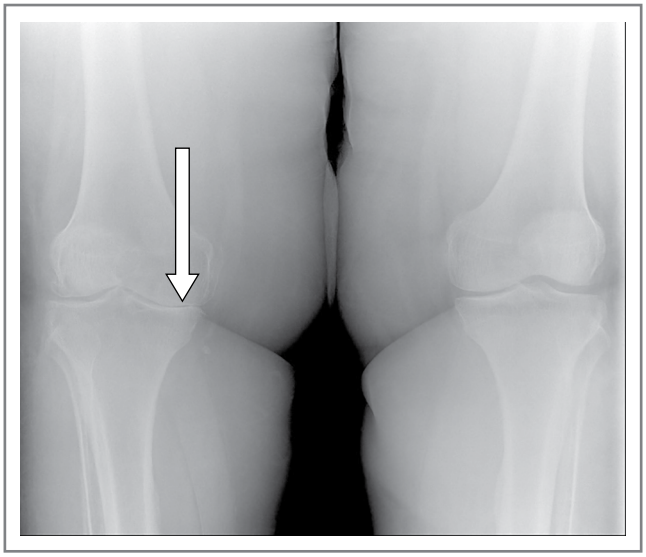


Рис. 1. **Рентгенография коленных суставов (стрелкой обозначено сужение суставной щели).**

Fig. 1. **X-ray of the knee joints (arrow indicates the joint space narrowing).**

нальность ПН делает их ценным дополнением к терапии ГК, особенно в прединъекционной подготовке суставов.

В контексте прекондиционирования сустава перед применением препаратов ПСГК ключевой является способность ПН подавлять воспаление и стимулировать синтез суставного матрикса. Исследования подтверждают, что ПН могут подавлять воспаление и стимулировать синтез матрикса в модели ОА, что может быть полезно для прекондиционирования сустава перед введением кросс-линк препаратов [15]. Противовоспалительные свойства ПН подкрепляют их использование в терапии ОА, поскольку не только уменьшают воспалительный ответ, но и способствуют восстановлению суставного матрикса.

Уменьшая воспаление и ускоряя восстановление тканей, ПН способствуют созданию более благоприятных условий для применения ПСГК, что повышает эффективность последующей терапии.

Таким образом, сочетанное последовательное использование ПН и ПСГК открывает новые горизонты в лечении ОА, демонстрируя улучшение как структуры, так и функции суставов. Это подход позволяет достичь более стойких клинических результатов, что делает его перспективным направлением в управлении заболеваниями суставов.

В повседневной практике врачам-ревматологам приходится зачастую сталкиваться с ситуациями, когда основное ревматологическое заболевание, будь то ревматоидный артрит (РА) или анкилозирующий спондилит, удается успешно контролировать на фоне адекватной терапии, однако пациента продолжает беспокоить боль в суставах и нарушение его функции, связанные с развившимся и прогрессирующим вторичным ОА. Как правило, такие пациенты имеют дополнительно еще и сложный коморбидный фон, ограничивающий врача в возможностях медикаментозной терапии. Именно в таких случаях, на наш взгляд, ЛИТ с применением ПСГК может обеспечить хороший долгосрочный эффект при относительно минимальных (1–2 инъекции) терапевтических воздействиях, не оказывая при этом выраженного системного действия и системных нежелательных явлений. А для скорейшего оказания помощи в таких ситуациях может быть как раз полезна стратегия с прекондиционированием сустава препаратами ПН. В нашей клинике в настоящее время идет накопление данных о положительном эффекте такого подхода. Кроме того, мы пытаемся разработать способы оценки терапевтического эффекта, в том числе с помощью УЗИ.

Ниже мы хотим поделиться достаточно наглядным, как нам кажется, клиническим примером из нашей собственной практики.

Клинический пример

Пациентка Д., 65 лет. Длительно наблюдается в Клинике факультетской терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» по поводу серопозитивного РА. Дебют заболевания отмечен с конца 2003 г., когда впервые появились артриты голеностопных суставов, суставов кистей. Стационарно в Клинике факультетской терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» диагностирован РА. Назначен базисный противовоспалительный препарат (БПВП) сульфасалазин 1,5 г/сут с положительным эффектом. Через 8 мес произошла самостоятельная отмена препарата ввиду купирования суставного синдрома. С 2007 г. отмечает усиление интенсивности болей, ограничение движений в мелких суставах кистей, стоп, лучезапястных, голеностопных, КС со скованностью по утрам в течение 2 ч. Самостоятельно принимала нестероидные противовоспалительные средства (Найз) 200 мг/сут с временным положительным эффектом.

С 05.2008 наблюдается отрицательная динамика в виде нарастания интенсивности артралгий мелких суставов кистей и стоп, КС, утренней скованности. Произведена коррекция БПВП, назначен метотрексат (МТХ) 10 мг/нед и преднизолон 10 мг/сут с постепенной отменой препарата. В сентябре 2011 г. увеличена доза МТХ до 25 мг/нед – без эффекта. С учетом неэффективности БПВП в ноябре 2011 г. инициирована генно-инженерная биологическая терапия – ГИБТ (тоцилизумаб) с положительным эффектом в виде купирования артритов суставов кистей, стоп. Однако сохраняется суставной синдром КС механического характера. С этого времени отмечено постепенное нарастание массы тела (индекс массы тела – ИМТ 35,9).

С 2017 г. наблюдаются резистентность к проводимой терапии, нарастание острофазовой активности, выполнена смена ГИБТ (ритуксимаб) с положительным эффектом. Однако сохраняются артралгии КС механического и нагрузочного характера на фоне дальнейшего повышения массы тела (ИМТ – 40,8).

С 2020 по 2023 г. на фоне проводимой ГИБТ ритуксимабом, БПВП (МТХ 25 мг/нед) достигнута низкая активность основного заболевания (DAS-28 – 2,2), уменьшилась интенсивность артралгий и артритов суставов кистей, стоп. Однако отмечаются дальнейшее нарастание массы тела (ИМТ – 51,7), формирование сгибательной контрактуры КС. На тот момент констатирован полный контроль над РА с отсутствием лабораторной активности и структурного прогрессирования. Однако у пациентки на первый план выходили вторичные явления полиостеоартрита с вовлечением КС (двусторонний гонартроз 2–3-й степени по Келлгрену), хронический синовит левого КС и значимый коморбидный фон, включающий сахарный диабет 2-го типа, гипертоническую болезнь. Рентгенологически имели место выраженное сужение суставной щели и множественные остеофиты левого КС (**рис. 1**).

По данным УЗИ сохранялся синовит левого КС, вызывающий постоянные жалобы на боль и ограничение подвижности в указанном суставе (**рис. 2**).

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203112

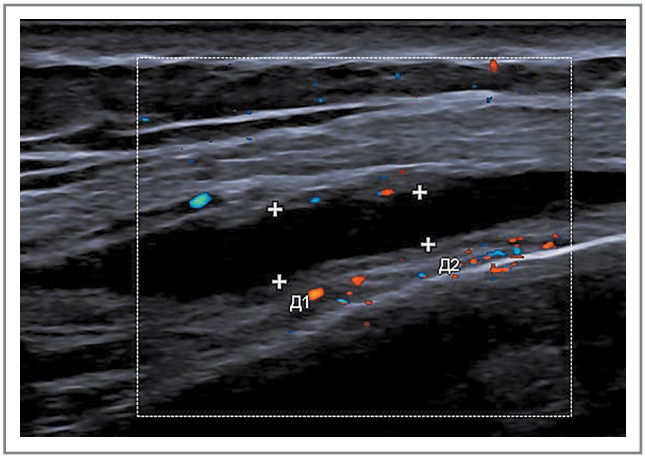


Рис. 2. **Ультразвуковое исследование (синовит с гиперваскуляризацией в ЦДК).**

Fig. 2. **Ultrasound examination (synovitis with hypervascularization in color Doppler mapping).**

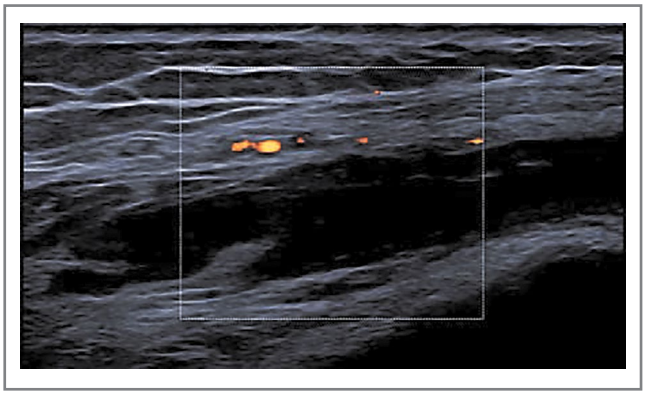


Рис. 3. **Ультразвуковое исследование (синовит, уменьшение количества сосудистых сигналов).**

Fig. 3. **Ultrasound examination (synovitis, decrease in vascular signals).**

Явления синовита расценены нами как проявления вторичного ОА. В связи с полиморбидным фоном пациентки (в анамнезе – сахарный диабет 2-го типа, морбидное ожирение, гипертоническая болезнь), для уменьшения количества принимаемых препаратов и чтобы избежать вероятных негативных последствий от применения нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов, принято решение применить ЛИТ.

С учетом наличия синовита I этапом проведено прекондиционирование сустава введением препарата ПН (Хронотрон®) 2 мл. Введение препарата пациентка перенесла удовлетворительно, болевых ощущений, нежелательных явлений не отмечала.

На контрольном осмотре через 1 нед явления синовита визуально не определялись, по данным УЗИ отмечалось незначительное количество жидкости в верхне-латеральном завороте в виде тонкой анэхогенной полоски. Количество сосудистых сигналов от синовиальной оболочки в режиме энергетического допплеровского картирования заметно уменьшилось (**рис. 3**).

Под УЗИ-навигацией выполнено внутрисуставное введение препарата Флексотрон® Кросс. Во время манипуляции пациентка отмечала чувство распирания в суставе, сохраняющееся в течение первых 2 сут после введения.

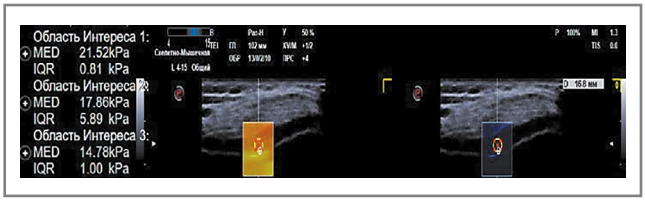


Рис. 4. **Эластограмма суставного хряща до проведения ЛИТ.**

Fig. 4. **Elastogram of articular cartilage before local injection therapy.**

Рис. 5. **Эластограмма суставного хряща после проведения ЛИТ.**

Fig. 5. **Elastogram of articular cartilage after local injection therapy.**

При контрольном осмотре через 10 дней: КС визуально без признаков воспаления, на УЗИ-контроле признаков активного синовита не выявлено.

При контроле через 6 мес – синовит не рецидивировал. В настоящее время пациентка отмечает значимое улучшение качества жизни, расширение двигательной активности. По данным УЗИ-контроля признаков активного синовита не выявлено. Отмечена незначительная положительная динамика по толщине гиалинового хряща. Кроме того, произведена оценка эластических свойств гиалинового хряща методом эластометрии, показавшая также незначительную положительную динамику в эластометрических показателях гиалинового хряща: 14,78 kPa до лечения (**рис. 4**) и 1,72 kPa – после (**рис. 5**).

Данная методика не является апробированной для оценки качества терапии ОА, однако, на наш взгляд, имеет определенные перспективы в данном направлении и требует дальнейшего исследования.

Заключение

Таким образом, интеграция ПН в процесс лечения ОА обогащает терапевтические стратегии, открывая новые горизонты в управлении этим заболеванием. Сочетанное использование ПН и ГК способствует улучшению структуры и функции суставов, что в итоге приводит к более стойким клиническим результатам. Этот подход позволяет перейти на новый уровень в лечении заболеваний суставов, дополняя существующие методики новыми научными разработками и способствуя достижению оптимальных результатов терапии. Применение ПСГК продемонстрировало значимый эффект в лечении пациентов с ОА, особенно для того контингента пациентов, кто не получил должных результатов от традиционной терапии. Препарат не только улучшает механические свойства суставов и снижает болевые ощущения, но и оказывает выраженное противовоспалительное воздействие, способствуя более стойкому купиро-

ванию суставного синдрома. Таким образом, применение ПСГК является более предпочтительным у пациентов с целью долговременного улучшения качества жизни.

Комплексный подход в лечении ОА, такой как применение ПН для прекондиционирования сустава перед ПСГК, открывает новые возможности в контроле над этим заболеванием, в частности осуществляется подготовка суставного аппарата перед введением ПСГК, а также усиливается общий терапевтический результат: стойкое купирование болевого синдрома, восстановление функции сустава, улучшение качества жизни пациентов.

Направления для дальнейших исследований включают в себя углубленное изучение взаимодействия ПСГК с иными биомолекулами и расширение знаний о ее механизмах действия. Это позволит оптимизировать терапию и разрабатывать новые, более эффективные методы лечения, способствующие улучшению состояния пациентов с ОА и другими суставными заболеваниями.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

БПВП – базисный противовоспалительный препарат
ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия
ГК – гиалуроновая кислота
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
КС – коленный сустав
ЛИТ – локальная инъекционная терапия
МТХ – метотрексат
ОА – остеоартрит
ПН – полинуклеотиды
ПСГК – перекрестно-сшитая гиалуроновая кислота
РА – ревматоидный артрит
СЖ – синовиальная жидкость
УЗИ – ультразвуковое исследование
CHAP (Crosslinked Hyaluronic Acid Platform) – запатентованная технология сшивки гиалуроновой кислоты
MMPs – матриксные металлопротеиназы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Наумов А.В., Воробьева Н.М., Ховасова Н.О., и др. Распространенность остеоартрита и его ассоциации с гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Терапевтический архив.* 2021;93(12):1482-90 [Naumov AV, Vorobyeva NM, Khovasova NO, et al. The prevalence of osteoarthritis and its association with geriatric syndromes in people over 65: data from the Russian epidemiological study EVKALIPT. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(12):1482-90 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.12.201268
2. Pereira TV, Jüni P, Saadat P, et al. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;e069722. DOI:10.1136/bmj-2022-069722
3. Девальд И.В., Ходус Е.А. Терапия дегенеративных изменений голеностопного сустава введением линейной гиалуроновой кислоты под ультразвуковой навигацией. *Терапевтический архив.* 2023;95(12):1192-6 [Devald IV. Therapy of degenerative changes in the ankle joint with US-guided linear hyaluronic acid injections. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(12):1192-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202493
4. Hunt C, Provenzano DA, Eshraghi Y, et al. Should intra-articular hyaluronic acid be used routinely for knee osteoarthritis pain? *PM&R.* 2022;14(7):879-85. DOI:10.1002/pmrj.12740
5. Barbieri E, Capparucci I, Migliore A, et al. Efficacy of Intra-Articular Injection of a Blend of Cross-Linked-Linear Hyaluronic Acid in Knee Osteoarthritis. *IJCMCR.* 2023;30(4). DOI:10.46998/IJCMCR.2023.30.000741
6. Филатова Ю.С., Ильин М.В. Использование натрия гиалуроната для терапии заболеваний верхних конечностей. *Терапевтический архив.* 2023;95(5):438-44 [Filatova TS, Soloviev IN. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of various localization: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(8):1014-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.08.201790
7. Дыдыкина И.С., Арутюнова Е.В., Коваленко П.С., Николаева Е.В. Методика прекондиционирования сустава перед введением препаратов гиалуроновой кислоты кросс-линк ряда. medi.ru. Режим доступа: https://medi.ru/info/28057/ Ссылка активна на 12.11.2024 [Dydykina IS, Arutyunova EV, Kovalenko PS, Nikolaeva EV. Method of Joint Preconditioning Before Administration of Cross-Link Series Hyaluronic Acid Preparations. medi.ru. Available at: https://medi.ru/info/28057/ Accessed: 12.11.2024 (in Russian)].
8. Amirsaadat S, Amirazad H, Hashemihesar R, Zarghami N. An update on the effect of intra-articular intervention strategies using nanomaterials in osteoarthritis: Possible clinical application. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023;11:1128856. DOI:10.3389/fbioe.2023.1128856
9. Barbieri E, Capparucci I, Mannello F, et al. Efficacy of a Treatment for Gonarthrosis Based on the Sequential Intra-Articular Injection of Linear and Cross-Linked Hyaluronic Acids. *Muscle Ligaments Tendons J.* 2019;09(04):606. DOI:10.32098/mltj.04.2019.17
10. Choi SH, Kim HC, Jang SG, et al. Effects of a Combination of Polynucleotide and Hyaluronic Acid for Treating Osteoarthritis. *IJMS.* 2024;25(3):1714. DOI:10.3390/ijms25031714
11. Dallari D, Sabbioni G, Del Piccolo N, et al. Efficacy of Intra-Articular Polynucleotides Associated With Hyaluronic Acid Versus Hyaluronic Acid Alone in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial. *Clin J Sport Med.* 2020;30(1):1-7. DOI:10.1097/JSM.0000000000000569
12. Familiari F, Ammendolia A, Rupp MC, et al. Efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid in patients with glenohumeral joint osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *J Orthopaed Res.* 2023;41(11):2345-58. DOI:10.1002/jor.25648

13. Hummer CD, Angst F, Ngai W, et al. High molecular weight Intraarticular hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):702. DOI:10.1186/s12891-020-03729-w

14. Ferkel E, Manjoo A, Martins D, et al. Intra-articular Hyaluronic Acid Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Product Properties. *CARTILAGE.* 2023;14(4):424-32. DOI:10.1177/19476035231154530

15. Теплякова О.В. Новые возможности использования гиалуроновой кислоты у пациентов с остеоартритом коленного сустава. *РМЖ.* 2023;7:22-6. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Novye_vozmoghnosti_ispolyzovaniya_gialuronovoy_kisloty_u_pacientov_s_osteoartritom_kolennogo_sustava/?ysclid=m3die7p5x954698681&utm_source=yandex.ru&utm_medium=organic&utm_campaign=yandex.ru&utm_referrer=yandex.ru. Ссылка активна на 12.11.2024 [Teplyakova OV. New Possibilities of Using Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis. *RMJ.* 2023;7:22-6. Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Novye_vozmoghnosti_ispolyzovaniya_gialuronovoy_kisloty_u_pacientov_s_osteoartritom_kolennogo_sustava/?ysclid=m3die7p5x954698681&utm_source=yandex.ru&utm_medium=organic&utm_campaign=yandex.ru&utm_referrer=yandex.ru. Accessed: 12.11.2024 (in Russian)].

16. Меньшикова И.В. Гиалуроновая кислота в лечении остеоартрита: инновации в инъекционной терапии. *Терапевтический архив.* 2024;96(8):820-5 [Menshikova IV. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis: innovations in injection therapy. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(8):820-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.08.202916

17. Guo Y, Yang P, Liu L. Origin and Efficacy of Hyaluronan Injections in Knee Osteoarthritis: Randomized, Double-Blind Trial. *Med Sci Monit.* 2018;24:4728-37. DOI:10.12659/MSM.908797

18. Ko PY, Li CY, Li CL, et al. Single Injection of Cross-Linked Hyaluronate in Knee Osteoarthritis: A 52-Week Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Pharmaceutics.* 2022;14(9):1783. DOI:10.3390/pharmaceutics14091783

19. Sun SF, Hsu CW, Lin HS, et al. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *J Bone Joint Surg.* 2017;99(6):462-71. DOI:10.2106/JBJS.16.00469

20. Богатов В.Б., Девальд И.В., Пастель В.Б., и др. Консенсус врачей-экспертов «О применении препаратов на основе полинуклеотидов для инъекционной терапии патологии верхней конечности, нижней конечности и позвоночника. medi.ru. Режим доступа: https://medi.ru/info/28252/ Ссылка активна на 12.11.2024 [Bogatov VB, Dewald IV, Pastel VB, et al. Consensus of medical experts "On the use of drugs based on polynucleotides for injection therapy of pathology of the upper limb, lower limb and spine". medi.ru. Available at: https://medi.ru/info/28252/ Accessed: 12.11.2024 (in Russian)].

21. Филатова Ю.С., Соловьев И.Н., Соловьев Е.И. Реконструктивная локальная инъекционная терапия. medi.ru. Режим доступа: https://medi.ru/info/28334/ Ссылка активна на 12.11.2024 [Filatova YuS, Soloviev IN, Soloviev EI. Reconstructive local injection therapy. medi.ru. Available at: https://medi.ru/info/28334/ Accessed: 12.11.2024 (in Russian)].

22. Yoon S, Kang JJ, Kim J, et al. Efficacy and Safety of Intra-articular Injections of Hyaluronic Acid Combined With Polydeoxyribonucleotide in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Ann Rehabil Med.* 2019;43(2):204-14. DOI:10.5535/arm.2019.43.2.204

23. Gennero L, Denysenko T, Calisti GF, et al. Protective effects of polydeoxyribonucleotides on cartilage degradation in experimental cultures. *Cell Biochem Function.* 2013;31(3):214-27. DOI:10.1002/cbf.2875

24. Свинцицкая И.С., Волков К.Ю. Умное сложение – это умножение: обзор сочетанного применения препаратов гиалуроновой кислоты и полинуклеотидов для внутрисуставного введения при остеоартрите. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(4):182-6 [Svintsitskaya IS, Volkov KYu. Smart addition is multiplication: a review concerning combined use of hyaluronic acid and polynucleotides for intra-articular administration in osteoarthritis. *Russian Medical Inquiry.* 2022;6(4):182-6 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2022-6-4-182-186

25. Zhang L, Lei N, Chang R, et al. Efficacy of intra-articular polynucleotides associated with hyaluronic acid vs hyaluronic acid alone in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trial. *Medicine.* 2020;99(24):e20689. DOI:10.1097/MD.0000000000020689

26. Stagni C, Rocchi M, Mazzotta A, et al. Randomised, double-blind comparison of a fixed co-formulation of intra-articular polynucleotides and hyaluronic acid versus hyaluronic acid alone in the treatment of knee osteoarthritis: two-year follow-up. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):773. DOI:10.1186/s12891-021-04648-0

27. Guizzardi S, Uggeri J, Belletti S, Cattarini G. Hyaluronate Increases Polynucleotides Effect on Human Cultured Fibroblasts. *JCDSA.* 2013;03(01):124-8. DOI:10.4236/jcdsa.2013.31019

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.12.2024

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203115

BY-NC-SA 4.0

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Сочетание болезни Крона и туберкулеза кишечника. Клиническое наблюдение

И.Н. Ручкина[1], О.В. Князев✉[1], А.А. Киева[1], А.А. Лищинская[1], С.Г. Хомерики[1], И.Г. Пелипас[2], К.А. Лесько[1], А.Н. Демченко[1], А.И. Парфенов[1]

[1] ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

[2] ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

По данным Всемирной организации здравоохранения, внелегочные формы туберкулеза (ТБ) составляют 10–15% от общего числа случаев ТБ по всему миру. Болезнь Крона (БК) и ТБ кишечника во многом имеют схожие клинические, эндоскопические и морфологические проявления. Во всех случаях при выявлении БК кишечника необходимо исключать туберкулезную инфекцию в биоптатах с использованием диагностики методом полимеразной цепной реакции. Риск развития различных форм ТБ возрастает при проведении патогенетической иммуносупрессивной терапии по поводу воспалительных заболеваний кишечника. Представлено клиническое наблюдение редкого сочетания кишечной формы ТБ и БК, отражающее трудность диагностики двух патологий и сложность выбора терапии при их сочетании.

Ключевые слова: болезнь Крона, туберкулез, иммуносупрессивная терапия, биологическая терапия

Для цитирования: Ручкина И.Н., Князев О.В., Киева А.А., Лищинская А.А., Хомерики С.Г., Пелипас И.Г., Лесько К.А., Демченко А.Н., Парфенов А.И. Сочетание болезни Крона и туберкулеза кишечника. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2024;96(12):1245–1252. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203115

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Combination of Crohn's disease and intestinal tuberculosis. Clinical observation

Irina N. Ruchkina[1], Oleg V. Knyazev✉[1], Alina A. Kieva[1], Albina A. Lishchinskaya[1], Sergey G. Khomeriki[1], Irina G. Pelipas[2], Konstantin A. Lesko[1], Alexandra N. Demchenko[1], Asfold I. Parfenov[1]

[1]Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;
[2]Moscow Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia

Abstract

According to WHO, extrapulmonary forms of tuberculosis (TB) account for 10–15% of the total number of tuberculosis cases worldwide. Crohn's disease (CD) and intestinal tuberculosis have similar clinical, endoscopic and morphological manifestations in many ways. In all cases, when detecting intestinal CD, it is necessary to exclude tuberculosis infection in biopsies using PCR diagnostics. The risk of developing various forms of TB increases with pathogenetic immunosuppressive therapy for inflammatory bowel diseases. A clinical case of a rare combination of the intestinal form of TB and CD is presented, reflecting the difficulty of diagnosing the two pathologies and the difficulty of choosing therapy when they are combined.

Keywords: Crohn's disease, tuberculosis, immunosuppressive therapy, biological therapy

For citation: Ruchkina IN, Knyazev OV, Kieva AA, Lishchinskaya AA, Khomeriki SG, Pelipas IG, Lesko KA, Demchenko AN, Parfenov AI. Combination of Crohn's disease and intestinal tuberculosis. Clinical observation. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1245–1252. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203115

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Князев Олег Владимирович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: oleg7@bk.ru

✉**Oleg V. Knyazev.** E-mail: oleg7@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7250-0977

Ручкина Ирина Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Irina N. Ruchkina. ORCID: 0000-0002-4571-2883

Киева Алина Александровна – лаборант-исследователь отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Alina A. Kieva. ORCID: 0000-0002-8366-101X

Лищинская Альбина Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Albina A. Lishchinskaya. ORCID: 0000-0001-7891-2702

Хомерики Сергей Германович – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. инновационной патоморфологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Sergey G. Khomeriki. ORCID: 0000-0003-4308-8009

Пелипас Ирина Григорьевна – зам. зав. филиалом по клинико-экспертной работе ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом» по Восточному и Северо-Восточному автономному округу г. Москвы, врач-фтизиатр

Irina G. Pelipas

 https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203115

Введение

Болезнь Крона (БК) – хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием кишечных и внекишечных осложнений [1]. БК сопровождается частыми рецидивами и высоким риском хирургического вмешательства даже в течение первого года от установления диагноза. БК рассматривается как многофакторное заболевание, в развитии которого играют роль генетическая предрасположенность, нарушения врожденного и приобретенного иммунитета, изменения кишечной микрофлоры и факторы окружающей среды. При БК может поражаться любой отдел желудочно-кишечного тракта, но преимущественной локализацией является илеоцекальный отдел кишечника.

Во всем мире отмечается рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). По последним данным, распространенность язвенного колита в мире достигает 21,0–505,0 случая на 100 тыс. населения, а БК – до 9,0–322,0 случая на 100 тыс. населения в зависимости от региона проживания [2]. Комплексная терапия ВЗК предполагает назначение глюкокортикоидов, цитостатиков, таргетных иммуносупрессоров, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) с различными механизмами действия, которые приводят к иммуносупрессии и создают риски развития оппортунистических инфекций (ОИ).

ОИ – заболевания, вызываемые условно-патогенными вирусами или клеточными организмами (бактериями, грибами, простейшими), которые обычно не приводят к болезни здоровых людей. Для оппортунистических болезней характерны лимфогенная и гематогенная диссеминация микроорганизмов, образование эктопических очагов и хроническое рецидивирующее течение. Особое место среди ОИ занимает туберкулез (ТБ).

ТБ – инфекционное социально значимое заболевание, вызываемое микобактериями группы *Mycobacterium tuberculosis complex* (МБТ), относящихся к классу *Actinobacteria*. ТБ, как правило, поражает легкие, но может нарушать работу и других органов [3]. Среди внелегочного ТБ выделяют абдоминальную форму, которая характеризуется развитием специфического воспаления в органах брюшной полости и составляет примерно 12% от всех случаев внелегочного ТБ, а его доля среди всех впервые выявленных больных ТБ может достигать 3% [3].

В Российской Федерации согласно данным Роспотребнадзора заболеваемость ТБ в 2022 г. составляла 30,71 случая на 100 тыс. населения, что в 1,9 раза ниже среднего многолетнего показателя [4]. Тем не менее пациенты с различными формами ТБ продолжают поступать в отделения общесоматических стационаров, что подчеркивает актуальность проблемы его диагностики.

Истинная распространенность абдоминального ТБ в РФ неизвестна, потому что сочетание ТБ легких с его абдоминальной формой кодируется по патологии легких.

Абдоминальные формы ТБ могут локализоваться в любом отделе желудочно-кишечного тракта: от ротовой полости до ануса (49%). Изолированное поражение брюшины возможно у 42% пациентов, брыжеечных лимфатических узлов – у 4%. У 5% больных поражаются и внутренние органы, включая печень и панкреатобилиарную систему [3]. Наиболее часто при абдоминальном ТБ в патологический процесс вовлекается илеоцекальный отдел кишечника, объяснением этому служит высокая плотность лимфоидной ткани в этой области, замедление кишечного транзита и другие факторы. Во всем мире выросло число больных с МБТ, устойчивой к традиционной терапии изониазидом, рифампицином, этамбутолом и пиразинамидом. В РФ этот показатель в 2009 г. составлял 13,0%, а в 2021 г. – 33,2% (среди них в Москве – 14,1%) [4].

Введены понятия форм лекарственной устойчивости МБТ:

1. Множественная лекарственная устойчивость – подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-генетическим методом лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину.
2. Пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) МБТ к рифампицину в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону.
3. Широкая лекарственная устойчивость МБТ к рифампицину в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону и по крайней мере к линезолиду или бедаквилину.

Больные с ВЗК находятся в группе высокого риска по развитию ТБ, особенно при проведении терапии иммуносупрессивными препаратами и ГИБП, в первую очередь ингибиторами фактора некроза опухоли α: инфликсимабом, адалимумабом, голимумабом, цертолизумаба пэголом и их биосимилярами. При назначении этих препаратов нарушается процесс ограничения очагов ТБ, что ведет к генерализации процесса [5]. Препаратами выбора при развитии ТБ у больных с ВЗК являются месалазины, из ГИБП предпочтение следует отдавать ведолизумабу – блокирующему молекулы адгезии – интегрин α4β7 и оказывающему таргетное действие на кишечник, при этом отсутствует системное иммуносупрессивное действие [6]. Подчеркнем, что при локализации БК в илеоцекальном отделе кишечника всем пациентам следует проводить дифференциальный диагноз с ТБ.

Представляем клиническое наблюдение редкого сочетания БК и ТБ.

Клиническое наблюдение

Пациент Л., 25 лет, в марте 2020 г. отметил появление болей в правой подвздошной области, периодическую субфебрильную лихорадку, кашицеобразный стул до 3 раз в сутки, без патологических примесей. За врачебной помощью не обращался. В ноябре 2020 г. с симптомами острой кишечной непроходимости по скорой помощи госпитализирован в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»,

Информация об авторах / Information about the authors

Лесько Константин Александрович – врач-рентгенолог рентгеновского отд-ния ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Konstantin A. Lesko. ORCID: 0000-0001-9814-0172

Демченко Александра Николаевна – врач-гастроэнтеролог отд-ния патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Alexandra N. Demchenko

Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Asfold I. Parfenov. ORCID: 0000-0002-9782-4860

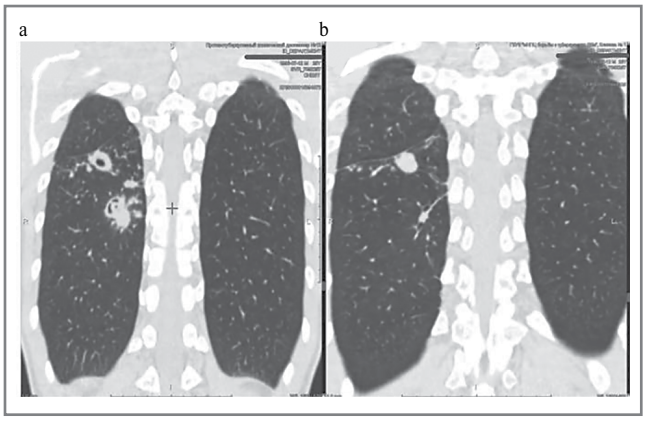


Рис. 1. **КТ ОГК больного Л. до (*a*) и после (*b*) противотуберкулезной терапии.**

Fig. 1. **Computed tomography of the chest organs of patient L. before (*a*) and after (*b*) anti-tuberculosis therapy.**

где ему в экстренном порядке выполнена илеоцекальная резекция с формированием илеостомы. При исследовании операционного материала обнаружена микроскопическая картина БК с наличием неполных свищей. При флюорографии патологии в легких не обнаружено. Пациент выписан с рекомендацией повторной консультации с целью назначения ГИБП. В июле 2021 г. у него вновь развилась клиническая картина острой кишечной непроходимости. По экстренным показаниям больной госпитализирован в ГБУЗ МО «Дубненская больница», где выявлена эвентрация тонкой кишки, осложненная инвагинацией. Пациенту выполнена лапаротомия с адгезиолизисом и реилеостомией. При рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) выявлен инфильтративный ТБ верхней доли правого легкого с подозрением на распад. При компьютерной томографии (КТ) ОГК в C_{VI} правого легкого определялись участки инфильтрации неоднородной структуры за счет деструкции, очаги отсева в окружающей легочной ткани. При фибробронхоскопии в бронхоальвеолярном лаваже выявлена ДНК МБТ с лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ).

В феврале 2022 г. больной обследовался в ГБУЗ МО МОКПТД с диагнозом «инфильтративный ТБ C_{VI} правого легкого, фаза распада и обсеменения. МБТ(-), ДНК МБТ(+), пре-ШЛУ», где получал противотуберкулезную химиотерапию (ПТХТ) по схеме: линезолид – 0,6; левофлоксацин – 1,0; циклосерин – 0,75; пиразинамид – 1,5; капреомицин – 1,0 с последующим включением в схему лечения бедаквилина – в интенсивной фазе до 240 доз до августа 2022 г. и в фазе продолжения амбулаторного лечения еще в течение 12 мес – до августа 2023 г. Всего пациент получил 360 доз ПТХТ.

В марте 2023 г. на фоне ПТХТ больной обследован в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих», где выявлены признаки умеренной активности БК. При колоноскопии обнаружена картина диверсионного колита, эрозивного анастомозита, при КТ-энтерографии – картина илеита. Проведен пересмотр стеклопрепаратов операционного материала от 2020 г. При морфологическом исследовании подтверждена БК илеоцекального отдела кишечника, а при выполнении исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) одного из парафиновых блоков выявлена ДНК МБТ. Пациент повторно консультирован фтизиатром: установлено сочетание БК и ТБ кишечника. Рекомендовано продолжить прием месалазина 4 г/сут и ПТХТ с повторной консультацией через год для решения вопроса о закрытии илеостомы.

Таблица 1. **Лабораторные показатели крови больного Л. от 02.2024**

Table 1. **Laboratory blood parameters of patient L. dated 02.2024**

Показатели	Результат	Ед. изм.	Референсные значения
Гемоглобин общий	139	г/л	130–160
Количество эритроцитов	4,68	10^{12}/л	4–5
Количество тромбоцитов	300	г/л	180–320
Количество лейкоцитов	9,8	10^{9}/л	4–9
Палочкоядерные нейтрофилы отн.	3	%	1–6
Сегментоядерные нейтрофилы, отн.	58	%	47–72
СОЭ	40	мм/ч	0–30
Железо	12,5	мкмоль/л	11,6–31,3
Альбумин	46,0	г/л	34–48
Креатинин	89,4	мкмоль/л	80–115
Мочевина	2,81	ммоль/л	2,1–7,2
Натрий общий	140,2	ммоль/л	136–145
Калий общий	4,56	ммоль/л	3,5–5,1
Хлор	101,0	ммоль/л	98–107

Позже, 05.05.2023, проведено исследование ОГК: по сравнению с исследованием от 09.12.2021 отмечено рассасывание очагово-инфильтративных изменений в C_{VI} правого легкого, формирование туберкуломы до 17 мм в диаметре на фоне грубого фиброза. Продолжена противотуберкулезная терапия, и к 28.08.2023 по заключению фтизиатра у пациента достигнуто клиническое излечение ТБ легких с исходом в фиброз, кальцинаты и крупный очаг (мелкая туберкулома 17 мм) в C_{VI} правого легкого (**рис. 1**). Рекомендованы хирургическое лечение туберкуломы после закрытия илеостомы и диспансерное наблюдение в противотуберкулезном диспансере по месту жительства в течение 3 лет.

В январе 2024 г. пациент обратился в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» для выполнения реконструктивно-восстановительной операции с закрытием илеостомы.

При поступлении – состояние удовлетворительное. Больной предъявлял жалобы на слизистые выделения из прямой кишки, вздутие, урчание и периодические боли в животе, опорожнение стомы требовалось до 4–5 раз в сут. Индекс массы тела – 20,9 кг/м^2, кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Грудная клетка симметрична, при пальпации безболезненная. При аускультации – дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. Число дыхательных движений – 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, пульс – 68 уд/мин, артериальное давление – 110/80 мм рт. ст. Аппетит сохранен. Слизистая полости рта

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203115

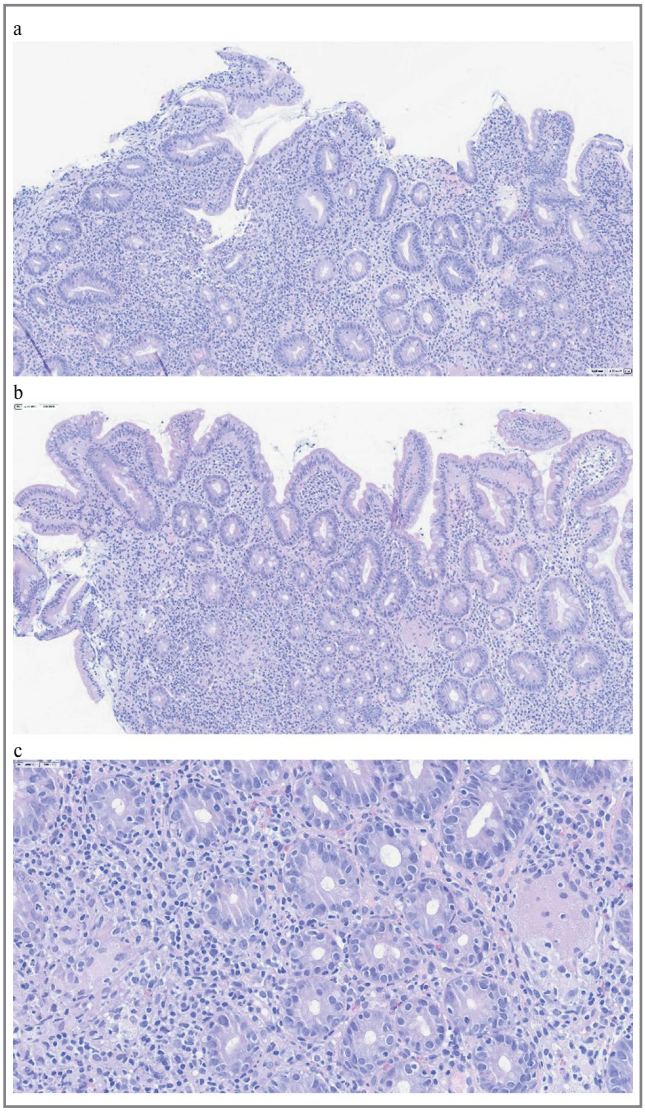


Рис. 2. **БК с поражением ДПК:** *a* – деструкция кишечных ворсин и крипт с формированием глубокой щелевидной эрозии; *b* – участки гранулематозного воспаления в собственной пластинке слизистой оболочки ДПК; *c* – гигантские многоядерные клетки в участках гранулематозного воспаления. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: *a, b* – ×120; *c* – ×500.

Fig. 2. **Crohn's disease of the duodenum:** *a* – destruction of intestinal villi and crypts with the formation of deep slit erosion; *b* – areas of granulomatous inflammation in the proper plate of the mucous membrane of the duodenum; *c* – giant multinucleated cells in areas of granulomatous inflammation. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification: *a, b* – ×120; *c* – ×500.

розовая, чистая. Язык влажный, умеренно обложен белым налетом. При осмотре живота визуализируются послеоперационные рубцы после срединной лапаротомии, функционирующая илеостома. Живот симметричный, не вздут, активно участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, умеренно болезненный в околопупочной области. Печень пальпируется по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Анализы крови – без клинически значимых изменений (**табл. 1**).

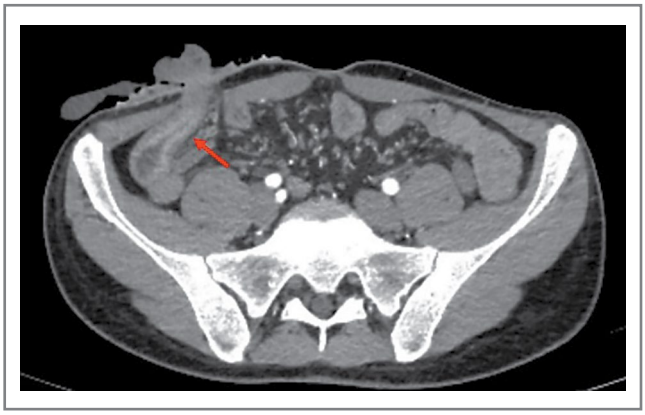


Рис. 3. **КТ-энтерография. Картина воспалительных изменений стенок илеостомы.**

Fig. 3. **CT-enterography. Inflammatory changes in the walls of the ileostomy.**

В копрофильтрате отсутствовали токсины *Clostridium difficile*; в сыворотке крови и в биоптатах слизистой оболочки кишечника методом ПЦР исключены энтеровирусы (цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, Herpes simplex virus типа 6, 1, 2). В посеве кала рост условно-патогенной и патогенной микрофлоры не определялся.

По данным ультразвукового исследования кишечника 01.02.2024 выявлены воспалительные изменения правых отделов ободочной кишки и мезентериальная лимфаденопатия; при гастроскопии – признаки эрозивного дуоденита, при колоноскопии – картина эрозивного илеита и колита отключенной толстой кишки, признаки выраженного спаечного процесса в нижних отделах брюшной полости.

При морфологическом исследовании впервые выявлены признаки БК двенадцатиперстной кишки – ДПК (**рис. 2**).

При морфологическом исследовании слизистой оболочки подвздошной кишки выявлен хронический очаговый эрозивный илеит – БК. Данных за ТБ в исследуемом материале не получено.

При выполнении ПЦР в биоптатах подвздошной кишки ДНК микобактерий ТБ не обнаружена.

По данным КТ с энтерографией выявлены воспалительные изменения стенок илеостомы (**рис. 3**), ободочной кишки (**рис. 4**) и мезентериальная лимфаденопатия (**рис. 5**).

Больному выполнен Диаскинтест: гиперемия <10 мм, что соответствует отрицательному результату.

Осуществлен пересмотр стеклопрепаратов операционного материала от 2020 г. Заключение: гистологическая картина хронического очагового трансмурального воспаления толстой и подвздошной кишки с формированием глубоких эрозий, с участками гранулематозного воспаления, соответствующего БК в форме эрозивно-язвенного илеоколита (**рис. 6**).

Обращали на себя внимание присутствие в подслизистом слое большого количества эпителиоидно-клеточных гранулем с гигантскими многоядерными клетками без признаков казеозного некроза, наличие множества гигантских многоядерных клеток в лимфатических фолликулах слизистой оболочки, лимфатических узлах, а также свободно лежащих среди волокнистых структур подслизистого слоя. Данные изменения наблюдаются при генерализованной туберкулезной инфекции и не характерны для БК (**рис. 7, 8**).

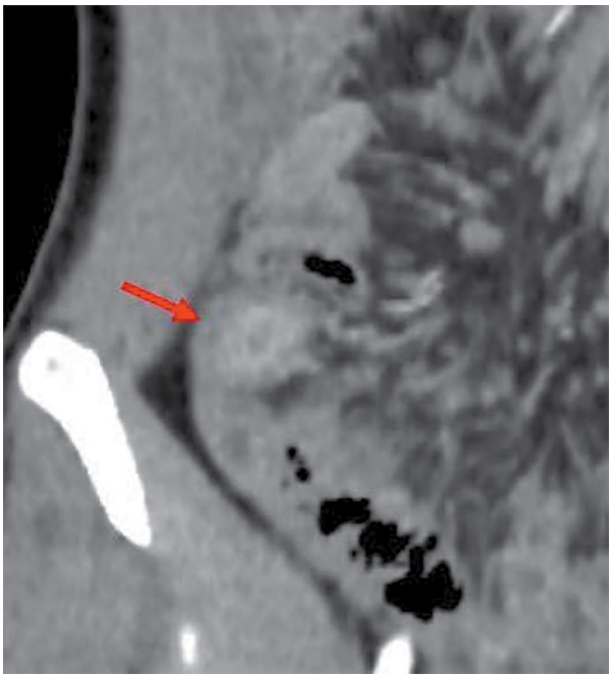


Рис. 4. **КТ-энтерография. Картина воспалительных изменений стенок ободочной кишки.**

Fig. 4. **CT-enterography. Inflammatory changes in the colon.**

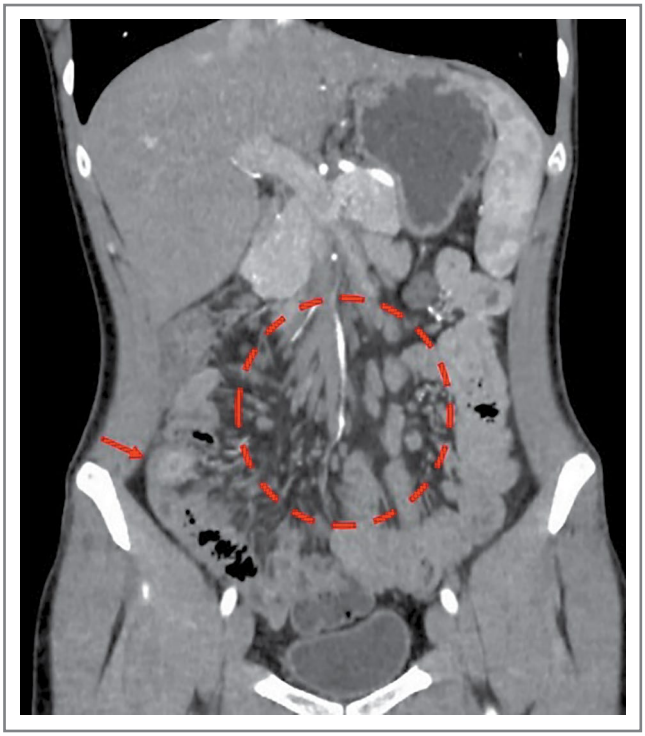


Рис. 5. **КТ-энтерография. Картина мезентериальной лимфаденопатии ободочной кишки.**

Fig. 5. **CT-enterography. Mesenteric lymphadenopathy of the colon.**

Таким образом, на основании выявления ДНК МКБ ТБ и морфологического исследования операционного материала кишки от 2020 г. у пациента подтверждено сочетание БК и ТБ кишечника.

Проведен консилиум в составе гастроэнтеролога, фтизиатра и колопроктолога. Учитывая сочетание БК и ТБ, принято решение отказаться от назначения базисной терапии системными иммуносупрессорами (тиопуринами) в связи с высоким риском активации туберкулезной инфекции. Рекомендованы проведение реконструктивно-восстановительной операции с закрытием илеостомы и продолжение селективной биологической терапии ведолизумабом – препаратом с таргетным механизмом действия.

В феврале 2024 г. больному выполнена реконструктивно-восстановительная операция: ушивание илеостомы, с формированием илеоасцендоанастомоза по типу «бок в бок».

Пациент выписан с диагнозом: «БК с мультифокальным поражением двенадцатиперстной, подвздошной и толстой кишки, хроническое течение, тяжелой степени, умеренной активности, осложненная формированием не-

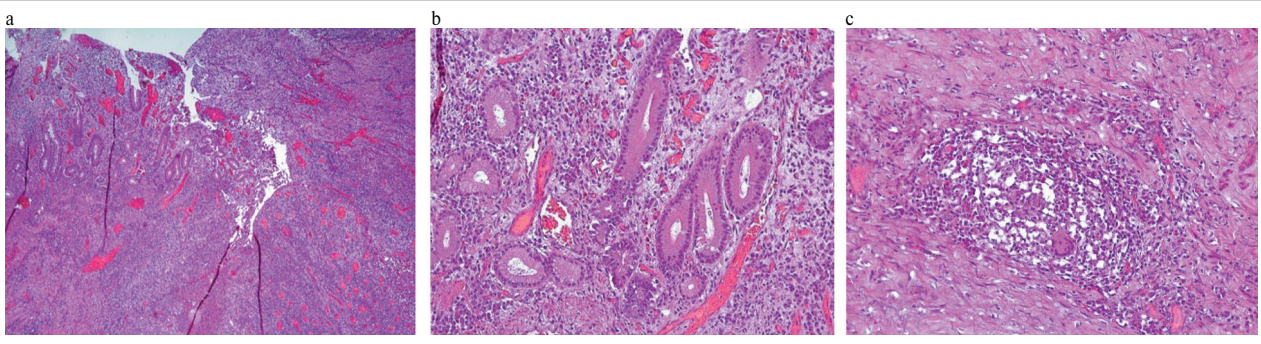


Рис. 6. **Хронический терминальный илеит БК:** *a* – деструкция кишечных ворсин и крипт с формированием щелевидной язвы в слизистой оболочке подвздошной кишки; *b* – участки пилорической метаплазии в краях язвенного дефекта; *c* – эпителиоидноклеточная гранулема с гигантскими многоядерными клетками в толще мышечного слоя. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: *a* – ×90; *b, c* – ×300.

Fig. 6. **Chronic terminal ileitis of Crohn's disease:** *a* – destruction of intestinal villi and crypts with the formation of a slit ulcer in the mucous membrane of the ileum; *b* – areas of pyloric metaplasia at the edges of the ulcerative defect; *c* – epithelioid cell granuloma with giant multinucleated cells in the thickness of the muscle layer. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification: *a* – ×90; *b, c* – ×300.

https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203115

полных кишечных свищей и стриктуры терминального отдела подвздошной кишки с развитием острой кишечной непроходимости в ноябре 2020 и в июле 2021 г. Резекция илеоцекального угла и терминального отдела подвздошной кишки с формированием илеостомы (ноябрь 2020 г.). Лапаротомия, адгезиолизис, реилеостомия через стому по поводу невправимого пролапса кишки в июле 2021 г. Закрытие илеостомы 26.02.2024 с формированием илеоасцендоанастомоза по типу "бок в бок". Клиническое излечение ТБ легких с исходом в фиброз, кальцинаты и крупный очаг (мелкая туберкулома 17 мм) в C_{VI} правого легкого. ТБ кишечника – излечение».

С мая 2024 г. пациент получает ГИБТ препаратом ведолизумаб. На фоне терапии появилась устойчивая положительная динамика в течении БК. Больной находится под динамическим наблюдением фтизиатра и гастроэнтеролога.

Обсуждение

Представлено клиническое наблюдение больного с редким сочетанием БК и ТБ кишечника. Болезнь манифестировала острой кишечной непроходимостью, потребовавшей резекции илеоцекального отдела кишечника с формированием илеостомы. Признаки ТБ легких отсутствовали. Через 8 мес развилась повторная кишечная непроходимость. Одновременно у пациента впервые выявлен ТБ легких с признаками распада, потребовавший лечения у фтизиатра. Особенностью противотуберкулезной терапии явилось формирование устойчивости МБТ к стандартной терапии (пре-ШЛУ).

В связи с активной формой ТБ легких больной с БК получал лечение месалазинами. Противотуберкулезная терапия пациенту проводилась в течение 18 мес: в интенсивной фазе до 240 доз и в фазе продолжения 360 доз.

В связи с высоким риском реактивации туберкулезной инфекции больному рекомендовано оперативное лечение с резекцией туберкулемы. По данным ПЦР в биоптатах операционного материала обнаружена ДНК МБТ. Развитие ТБ кишечника, скорее всего, связано со спутогенным путем инфицирования, т.е. проглатыванием МБТ с мокротой и дальнейшей инвазией в брыжеечные лимфатические узлы через пейеровы бляшки в слизистую оболочку кишечника с поражением илеоцекального отдела [3]. С другой стороны, пациент с БК уже изначально относился к группе иммунокомпрометированных лиц с высоким риском развития ОИ.

Как следует из представленного клинического наблюдения, диагностика абдоминального ТБ представляет значительные трудности. Существенно повышает уровень диагностики ТБ выполнение ПЦР на ДНК *M. tuberculosis* в биоптатах, полученных при проведении колоноскопии с илеоскопией.

В ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» данное исследование проводится как пациентам с первично установленной БК, так и длительно получающим терапию иммуносупрессивными препаратами [7]. Всем больным 2 раза в год проводится внутрикожный Диаскинтест, отражающий иммунный ответ на МКБ. Положительный Диаскинтест является признаком активации туберкулезной инфекции и служит основанием для назначения превентивной противотуберкулезной терапии пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию, в том числе и ГИБП, осуществляемой под наблюдением фтизиатра.

Терапия ВЗК должна быть не только эффективной, но и достаточно безопасной, с минимальными рисками развития ОИ. Международные контролируемые исследования показали, что частота ТБ, сепсиса и цитомегаловирусного колита составляет у пациентов, получавших ведолизумаб, – 0,07 на пациенто-год, а у получавших плацебо – 0,06 на пациенто-год [6]. Эти данные объясняют преимущество в выборе данного препарата при лечении ВЗК у пациентов, имеющих в анамнезе ТБ [8].

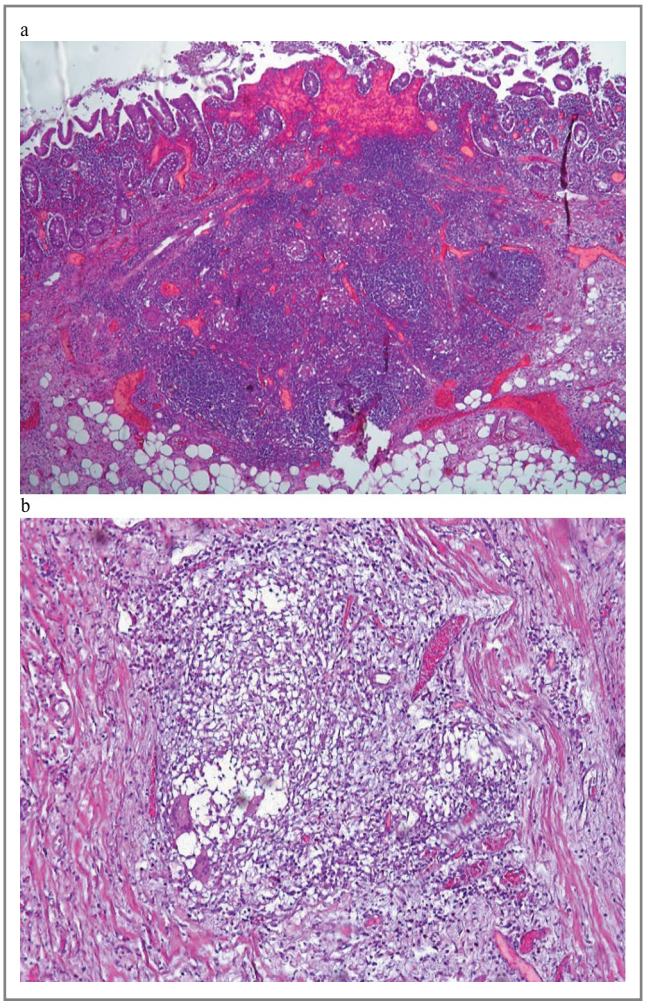


Рис. 7. **Специфическое гранулематозное воспаление при ТБ толстой кишки:** *a* – гиперплазия лимфоидной ткани с множественными эпителиоидноклеточными гранулемами; *b* – эпителиоидноклеточные гранулемы с участками казеозного некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: *a* – ×90, *b* – ×300.

Fig. 7. **Specific granulomatous inflammation in tuberculosis of the colon:** *a* – hyperplasia of lymphoid tissue with multiple epithelioid cell granulomas; *b* – epithelioid cell granulomas with areas of caseous necrosis. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification: *a* – ×90, *b* – ×300.

Заключение

Абдоминальный ТБ всегда необходимо иметь в виду при установлении у больных с БК и при необходимости проведения иммуносупрессивной и генно-инженерной биологической терапии. При выявлении активного ТБ должна быть отменена терапия системными глюкокортикоидами, тиопуринами, метотрексатом и препаратами ингибиторов фактора некроза опухоли α. После окончания

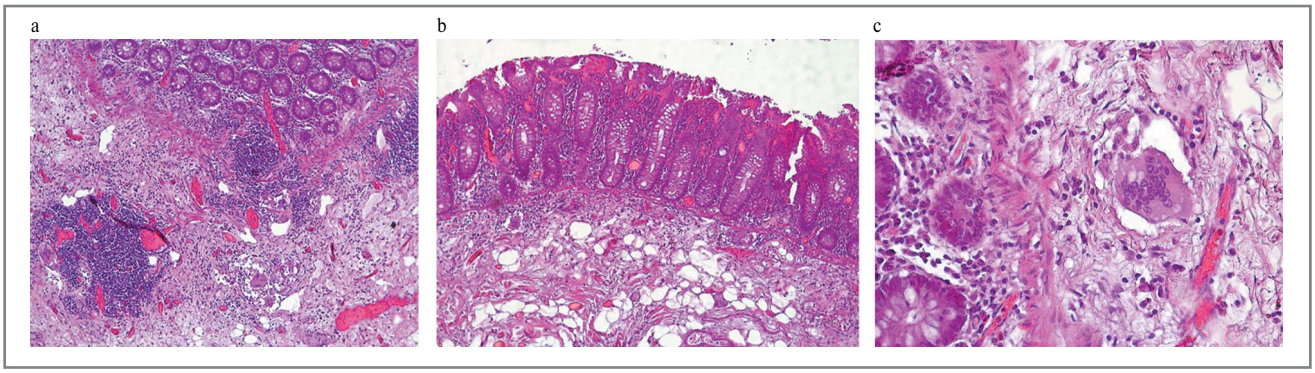


Рис. 8. **Трансмуральное гранулематозное воспаление в стенке толстой кишки при генерализованном ТБ:** *a* – множественные эпителиоидноклеточные гранулемы в слизистой оболочке и подслизистом слое; *b* – липоматоз и фиброз подслизистого слоя; *c* – многоядерные клетки, свободно лежащие среди волокнистых структур. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: *a, b* – ×90; *c* – ×300.

Fig. 8. **Transmural granulomatous inflammation in the colon wall in generalized tuberculosis:** *a* – multiple epithelioid cell granulomas in the mucous membrane and submucosal layer; *b* – lipomatosis and fibrosis of the submucosal layer; *c* – giant multinucleated cells lying freely among fibrous structures. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification: *a, b* – ×90; *c* – ×300.

курса противотуберкулезной терапии предпочтение в лечении ВЗК следует отдавать селективным биологическим препаратам, прежде всего – ингибитору молекул адгезии ведолизумабу.

Благодаря строгому соблюдению алгоритма скрининга на туберкулезную инфекцию (проведение рентгенографии ОГК и Диаскинтеста не реже 2 раз в год) у пациентов с БК, получающих иммуносупрессивную терапию, можно диагностировать туберкулезную инфекцию в ранние сроки, чтобы своевременно назначить им противотуберкулезную терапию.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
ДПК – двенадцатиперстная кишка
КТ – компьютерная томография
МБТ – *Mycobacterium tuberculosis*
ОГК – органы грудной клетки
ОИ – оппортунистические инфекции
пре-ШЛУ – пре-широкая лекарственная устойчивость
ПТХТ – противотуберкулезная химиотерапия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ТБ – туберкулез

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (К50), взрослые. *Колопроктология.* 2023;22(3):10-49 [Shelygin YuA, Ivashkin VT, Achkasov SI, et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologia.* 2023;22(3):10-49 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49
2. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., и др. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология.* 2020;9(2):66-73 [Kniazev OV, Shkurko TV, Kagramanova AV, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). *Russian Journal of Evidence-Based. Gastroenterology.* 2020;9(2):66-73 (in Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro2020902166
3. Дифференциальная диагностика абдоминального туберкулеза: методические рекомендации. Сост.: Е.М. Богородская, Д.В. Плоткин, М.Н. Решетников и др. М.: МНПЦ борьбы с туберкулезом, 2024 [Differentsialnaia diagnostika abdominalnogo tuberkuleza: metodicheskie rekomendatsii. Sost.: EM Bogorodskaia, DV Plotkin, MN Reshetnikov i dr. Moscow: MNPTS borby s tuberkulezom, 2024 (in Russian)].
4. Государственный доклад: О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в

2022 году. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023 [Gosudarstvennyi doklad: O sostoianii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiia naseleniia v Rossiiskoi Federatsii v 2022 godu. Federalnaia sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteleiy i blagopoluchiia cheloveka, 2023 (in Russian)].

5. Фролова К.С., Борисов С.Е. Риск развития туберкулеза у больных с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ИФНО-α. *Колопроктология.* 2018;1:49-56 [Frolova KS, Borisov SE. Risk of developing active TB in IBD patients treated with anti-TNF. *Koloproktologia.* 2018;1:49-56 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2018-0-1-49-56
6. Харитонов А.Г. Эффективность и безопасность применения ведолизумаба при болезни Крона (обзор литературы). *Колопроктология.* 2017;3:71-9 [Kharitonov A.G. Efficacy and safety of vedolizumab in Crohn's disease (review). *Koloproktologia*. 2017;3:71-9 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2017-0-3-71-79
7. Тимановская М.Ю., Шайхтдинова Ю.Р., Жулина Е.Ю., и др. Туберкулезная инфекция у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Клинические наблюдения. *Терапевтический архив.* 2023;95(11):979-84 [Timanovskaia MU, Shaykhtdinova YuR, Zhulina EU, et al. Tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel diseases. Clinical cases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(11):979-84 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.11.202489
8. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2021;15(6):879-913. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjab052

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.09.2024

OMNIDOCTOR.RU