



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1923 году

ТОМ 92

№ 12. 2020

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

“Terapevtičeskij arhiv” (Therapeutic Archive)
is a monthly peer-reviewed medical Journal.
Founded in 1923.

Журнал представлен в следующих международных ба-
зах данных и информационно-справочных изданиях:
РИНЦ (Российский индекс научного цитирования),
Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS
Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web
of Science Core Collection (Science Citation Index
Expanded), PubMed/Medline, Index Medicus, Scopus/
EMBASE, Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК)
Министерства образования и науки РФ журнал
«Терапевтический архив» включен в Перечень веду-
щих рецензируемых научных журналов и изданий, вы-
пускаемых в Российской Федерации, в которых реко-
мендована публикация основных результатов диссер-
тационных исследований на соискание ученых степе-
ней доктора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 127055, Москва, а/я 106

CONSILIUM
MEDICUM

Отдел рекламы и маркетинга:
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)
j.agafonova@omnidocor.ru

Адрес редакции: 127055, г. Москва,
ул. Новослободская, д. 31, строение 4



объединённая
редакция

По вопросам публикаций:
therarchive@hmp.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

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

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 – для индивидуальных подписчиков
Подписано в печать 21.12.2020
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 5000 экз.
Свободная цена.

Адрес типографии: ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

Том 92

12.2020

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



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

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, д.м.н., проф.
Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)
В.Г. САВЧЕНКО, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. ФОМИН, член-корр. РАН, д.м.н., проф.
Е.И. ЧАЗОВ, акад. 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), В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва),
Р.С. КАРПОВ (Томск), В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев),
Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),
Ю.П. НИКИТИН (Новосибирск), А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск),
Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),
А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), А.В. СТАРОДУБОВА (Москва),
В.В. ЧЕРНИН (Тверь), Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL

А.И. Парфенов, Л.М. Крумс, С.В. Быкова, О.В. Ахмадуллина
Хроническая интестинальная псевдообструкция

4 *A.I. Parfenov, L.M. Krums, S.V. Bykova, O.V. Ahmadullina*
Chronic intestinal pseudo-obstruction

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

О.В. Благова, А.В. Недоступ, В.П. Седов, Е.А. Коган, И.Н. Алиева, Г.Ю. Сорокин, Н.Д. Саркисова
Перикардиты в современной терапевтической клинике: нозологический спектр, подходы к диагностике и лечению

10 *O.V. Blagova, A.V. Nedostup, V.P. Sedov, E.A. Kogan, I.N. Alijeva, G.Yu. Sorokin, N.D. Sarkisova*
Pericarditis in contemporary therapeutic clinic: nosological spectrum, approaches to diagnosis and treatment

Н.А. Ковалькова, А.Д. Худякова, Е.В. Каштанова, Я.В. Полонская, Л.В. Щербаклова, Ю.И. Рагино
Выявление потенциальных биомаркеров дисфункции почек при артериальной гипертензии у лиц 25–45 лет

19 *N.A. Kovalkova, A.D. Khudyakova, E.V. Kashtanova, Ya.V. Polonskaya, L.V. Shcherbakova, Yu.I. Ragino*
Detection of kidney dysfunction potential biomarkers with hypertension in the persons of 25–45 years

С.Ю. Никулина, В.А. Шулман, А.А. Чернова, С.В. Прокопенко, Д.А. Никулин, И.М. Платунова, С.С. Третьякова, А.А. Семенчуков, О.В. Мариловцева, И.И. Лебедева, В.Н. Максимов, А.А. Гуражева
Ассоциация полиморфизма гена матричной протеиназы rs3025058 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

25 *S.Yu. Nikulina, V.A. Shulman, A.A. Chernova, S.V. Prokopenko, D.A. Nikulin, I.M. Platonova, S.S. Tretyakova, A.A. Semenchukov, O.V. Marilovtseva, I.I. Lebedeva, V.N. Maksimov, A.A. Gurazheva*
Association of rs3025058 polymorphism with the development of stroke in patients with cardiovascular pathology

Я.М. Вахрушев, Е.В. Сучкова, А.П. Лукашевич
Клиническое и прогностическое значение метаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени

31 *Ya.M. Vakhrushev, E.V. Suchkova, A.P. Lukashevich*
Clinical and prognostic value of metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease

И.Е. Хатков, Т.Н. Кузьмина, Е.А. Сабельникова, А.И. Парфенов
Синдром резецированного кишечника: варианты клинического течения и лечения

36 *I.E. Hatkov, T.N. Kuzmina, E.A. Sabelnikova, A.I. Parfenov*
Resected bowel syndrome: clinical course and treatment options

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый, А.И. Левченко
Распространенность саркопении у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ

43 *I.V. Maev, D.N. Andreev, Yu.A. Kucheryavyy, A.I. Levchenko*
The prevalence of sarcopenia in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis

О.Ю. Миронова, А.Д. Деев, П.Г. Лакотка, В.В. Фомин
Анемия как фактор риска развития контраст-ассоциированного острого повреждения почек

48 *O.Yu. Mironova, A.D. Deev, P.G. Lakotka, V.V. Fomin*
Anemia as a risk factor of contrast-associated acute kidney injury

Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев, И.В. Маев
Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с функциональной диспепсией: метаанализ

53 *Yu.A. Kucheryavyy, D.N. Andreev, I.V. Maev*
Prevalence of small bowel bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis

Т.И. Ионов, А.В. Зинковская, Е.А. Маевская, Т.П. Никитина, Н.М. Порфирьева, Н.В. Черемухина, Р.И. Шабуров, Ю.А. Кучерявый, И.В. Маев
Апробация и валидация русской версии опросника для оценки качества жизни у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью GERD-HRQL

59 *T.I. Ionova, A.V. Zinkovskaya, E.A. Mayevskaya, T.P. Nikitina, N.M. Porfirieva, N.V. Cheremushkina, R.I. Shaburov, Yu.A. Kucheryavyy, I.V. Maev*
Testing and validation of the Russian version of quality of life questionnaire in patients with GERD – GERD-HRQL

А.Х. Хасанов, Б.А. Бакиров, Р.А. Давлетшин, Л.Б. Новикова, Д.А. Кудлай
Ремоделирование сосудов с нарушением внутрисердечной гемодинамики у пациентов пожилой возрастной категории, сопряженное с клинико-кластерной, нейрокогнитивной и биомаркерной гетерогенностью при мультифокальном атеросклерозе

67 *A.Kh. Khasanov, B.A. Bakirov, R.A. Davletshin, L.B. Novikova, D.A. Kudlay*
Vascular remodeling with violations of intracardiac hemodynamics in patients older age category, combined with the clinical-cluster, neurocognitive and biomarker heterogeneity in multifocal atherosclerosis

О.А. Шавловская, И.А. Золотовская, Ю.С. Прокофьева
Антирезорбтивная активность фармацевтического хондроитина сульфата у лиц старшей возрастной группы

75 *O.A. Shavlovskaya, I.A. Zolotovskaya, Yu.S. Prokofyeva*
Antiresorptive activity of pharmacological chondroitin sulfate in the older age group

ОБЗОРЫ

REVIEWS

А.А. Шмальц, С.В. Горбачевский
Возможности и ограничения для начальной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии в Российской Федерации

80 *A.A. Shmalts, S.V. Gorbachevsky*
Advantages and limitations of initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension patients in Russia

А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, Г.А. Каменева
Диагностика и лечение наследственного ангиоотека с нормальным уровнем C₁-ингибитора

86 *A.V. Emelyanov, E.V. Leshenkova, G.A. Kameneva*
Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C₁-inhibitor level

К.Л. Райхельсон, Э.А. Кондрашина, Е.В. Пазенко
Стеатогепатиты смешанного генеза: больше вопросов, чем ответов (Часть 1)

91 *K.L. Raikhelson, E.A. Kondrashina, E.V. Pazenko*
Mixed steatohepatitis: more questions than answers (Part 1)

Д.Н. Андреев, И.В. Маев
Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии

97 *D.N. Andreev, I.V. Maev*
Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology

КОНСЕНСУС

О.Ю. Фоменко, С.В. Морозов, S.M. Scott, C.H. Knowles, Д.А. Морозов, Ю.А. Шельгин, И.В. Маев, Д.Б. Никитюк, А.С. Шкода, В.Н. Кашиников, Д.С. Бордин, В.А. Исаков, О.М. Бирюков, С.В. Белоусова, Е.С. Пименова, А.С. Румянцев, Е.Д. Федоров, М.Ю. Гвоздев, А.С. Трухманов, О.А. Сторонова, Л.Х. Индейкина, М.Г. Бирюкова, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый, С.И. Ачкасов

Протокол функционального обследования аноректальной зоны и классификация нарушений: международный консенсус и Российские рекомендации

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Н.П. Шилкина, И.В. Масина, И.В. Дряженкова, А.А. Виноградов, И.Е. Юнонин

Аутоиммунитет и аутовоспаление в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний

В.И. Васильев, Б.Д. Чальцев, В.Р. Городецкий, С.Г. Пальшина, Н.С. Шорникова, Л.П. Апаньева, И.В. Гайдук, Н.В. Кокосадзе, Н.А. Пробатова, А.И. Павловская, Е.Б. Родионова, Т.Н. Сафонова, А.А. Балабина

Взаимосвязь болезни Шегрена, системной склеродермии и злокачественных онкогематологических заболеваний

С.С. Алазова, М.С. Новикова, О.Н. Котенко, Е.М. Шилов

Иммуносупрессивная терапия как фактор риска посттрансплантационного сахарного диабета

М.А. Саидова, А.А. Авалян, Е.В. Ощепкова, В.Н. Шитов, И.Е. Чазова

Сравнительные возможности метода спекл-трекинг-эхокардиографии в двумерном и трехмерном режимах в выявлении субклинической кардиотоксичности у больных раком молочной железы

В.Н. Антонов, Г.Л. Игнатова, О.В. Прибыткова, С.С. Слепцова, Е.А. Стребкова, Е.А. Худякова, А.И. Симакова, С.Ю. Рабев, Е.П. Тихонова, Д.Ю. Курмаева, М.А. Петрушин, А.С. Машков, Е.В. Газзова, И.В. Яшева, М.А. Андреев, В.В. Хиновер, А.Ю. Карпунин, Б.В. Березанский

Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19

Т.В. Банашек-Мещерякова, Ф.В. Семенов

Оценка клинической эффективности местной антибактериальной терапии в лечении острого бактериального риносинусита

Д.А. Лизов, И.И. Токин, Т.Г. Зубкова, П.В. Сорокин

Практика применения отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции

А.Л. Хохлов, А.О. Марьяндышев, В.С. Щербакова, И.В. Озерова, Ю.Г. Казайшвили, О.В. Игумнова, А.А. Болгарина, Б.А. Рудой

Влияние физико-химических свойств на фармакокинетические параметры нового представителя бензотиазинонов – противотуберкулезного препарата макозинон

С.К. Зырянов, С.Н. Авдеев, Д.А. Иванов, М.В. Журавлева, Н.П. Княжеская, Н.В. Матвеев, Н.А. Ненасьева, Д.С. Фомина, М.Ю. Фролов

Клинико-экономическое сравнение использования препаратов реслизумаб, меполизумаб и бенрализумаб в терапии тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Е.А. Лосик, И.И. Якушина, М.Р. Схиртладзе, Н.П. Балахонova, В.В. Керчев, И.А. Гаранина

Клинический случай сочетанной генетической патологии (семейная гиперхолестеринемия – синдром Жильбера)

ОБЗОРЫ

С.А. Бурыкина, Н.В. Тарбаева, Н.Н. Воеводз, Г.Г. Кармазановский, Л.Д. Ковалевич, М.В. Шестакова, И.И. Дедов

Инциденталом надпочечника. Часть 1. Компьютерная томография инциденталом надпочечника: возможности и сложности дифференциальной диагностики

О.В. Калюзин, Т.М. Андропова, А.В. Караулов

БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть I): взаимосвязи в свете пандемии COVID-19

ЛЕКЦИИ

Т.Ю. Демидова, В.В. Титова

Инсулинотерапия – персонализированный подход к управлению гликемией при сахарном диабете

Г.М. Галстян, Е.Е. Клебанова

Диагностика тромботической тромбоцитопенической пурпуры

CONSENSUS

105

O.Yu. Fomenko, S.V. Morozov, S.M. Scott, C.H. Knowles, D.A. Morozov, Yu.A. Shelygin, I.V. Maev, D.B. Nikityuk, A.S. Shkoda, V.N. Kashnikov, D.S. Bordin, V.A. Isakov, O.M. Biryukov, S.V. Belousova, E.S. Pimenova, A.S. Rumiantsev, E.D. Fedorov, M.Yu. Gvozdev, A.S. Trukhmanov, O.A. Storonova, L.H. Indeykina, M.G. Biryukova, D.N. Andreev, Yu.A. Kucheryavy, S.I. Achkasov
Recommendations for the Protocol of functional examination of the anorectal zone and disorders classification: the International Anorectal Physiology Working Group consensus and Russian real-world practice

ORIGINAL ARTICLES

120

N.P. Shilkina, I.V. Masina, I.V. Dryazhenkova, A.A. Vinogradov, I.E. Yunonin
Autoimmunity and autoinflammation in pathogenesis of immunoinflammatory diseases

126

V.I. Vasil'ev, B.D. Chal'tsev, V.R. Gorodetskii, S.G. Pal'shina, N.S. Shornikova, L.P. Anan'eva, I.V. Gaiduk, N.V. Kokosadze, N.A. Probatova, A.I. Pavlovskaya, E.B. Rodionova, T.N. Safonova, A.A. Balabina
The relationship between Sjogren's syndrome, systemic sclerosis and lymphoproliferative diseases

137

S.S. Allazova, M.S. Novikova, O.N. Kotenko, E.M. Shilov
Immunosuppressive therapy as a risk factor for new-onset diabetes after transplantation

142

M.A. Saidova, A.A. Avelyan, E.V. Oshchepkova, V.N. Shitov, I.E. Chazova
Comparative capabilities of the speckle-tracking echocardiography technologies in two-dimensional and three-dimensional modes in the detection of subclinical cardiotoxicity in patients with breast cancer

148

V.N. Antonov, G.L. Ignatova, O.V. Pribytkova, S.S. Sleptsova, E.A. Strebkova, E.A. Khudyakova, A.I. Simakova, S.Yu. Rabets, E.P. Tikhonova, D.Yu. Kurmaeva, M.A. Petrushin, A.S. Mashkov, E.V. Gayazova, I.V. Yasheva, M.A. Andreev, V.V. Khinovker, A.Yu. Karpunin, B.V. Berezanskiy
Experience of olokizumab use in COVID-19 patients

155

T.V. Banashek-Meshcheriakova, F.V. Semyonov
Evaluation of the clinical efficacy of local antibacterial therapy in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis

160

D.A. Lioznov, I.I. Tokin, T.G. Zubkova, P.V. Sorokin
The practice of using a domestic antiviral drug in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection

165

A.L. Khokhlov, A.O. Mariandyshchev, V.S. Shcherbakova, I.V. Ozerova, Yu.G. Kazaishvili, O.V. Igumnova, A.A. Bolgarina, B.A. Rudoy
Effect of physicochemical properties on the pharmacokinetic parameters of the new representative of benzothiazinones antituberculosis drug macrozinone

172

S.K. Zyryanov, S.N. Avdeev, D.A. Ivanov, M.V. Zhuravleva, N.P. Kniyjeskaia, N.V. Matveev, N.A. Nenasheva, D.S. Fomina, M.Iu. Frolov
Clinical and economic comparison of utilization of reslizumab, mepolizumab and benralizumab in the treatment of severe eosinophilic asthma

CLINICAL NOTES

180

E.A. Losik, I.I. Yakushina, M.R. Skhirtladze, N.P. Balahonova, V.V. Kerchev, I.A. Garanina
Clinical case of combined genetic pathology in a patient

REVIEWS

185

S.A. Buryakina, N.V. Tarbaeva, N.N. Volevodz, G.G. Karmazanovsky, L.D. Kovalevich, M.V. Shestakova, I.I. Dedov
Adrenal incidentaloma. Part 1. Computed tomography of adrenal incidentaloma: the possibilities and difficulties of differential diagnosis

195

O.V. Kalyuzhin, T.M. Andronova, A.V. Karaulov
BCG, muramylpeptides, trained immunity (part I): linkages in the light of the COVID-19 pandemic

LECTURES

201

T.Yu. Demidova, V.V. Titova
Insulin therapy is a personalized approach to glycemic management in diabetes

207

G.M. Galstyan, E.E. Klebanova
Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura

Хроническая интестинальная псевдообструкция

А.И. Парфенов, Л.М. Крумс, С.В. Быкова, О.В. Ахмадуллина

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Хроническая интестинальная псевдообструкция (ХИПО) – редкое нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, сходное с механической непроходимостью, при отсутствии анатомической обструкции. Развитие ХИПО обусловлено нарушением моторики гладких мышц и нервной системы желудочно-кишечного тракта. Общие симптомы включают запоры, боли в животе, тошноту, рвоту, вздутие живота. Нарушение перистальтики приводит к застою пищи в петлях тонкой кишки, их дилатации, развитию синдрома бактериального обсеменения. Нарушение питания и синдром бактериального обсеменения приводят к нарушению всасывания и кахексии. Лечение направлено на обеспечение адекватного питания, осуществление кишечной декомпрессии, применение препаратов, активизирующих моторику, подавление роста микробов в тонкой кишке. Хирургическое лечение: резекция пораженного сегмента кишки. При рефрактерном течении ХИПО – кишечная трансплантация.

Ключевые слова: хроническая интестинальная псевдообструкция, нейромиопатия, мальабсорбция, синдром бактериального обсеменения, парентеральное питание, прокинетики, кишечная декомпрессия, кишечная трансплантация.

Для цитирования: Парфенов А.И., Крумс Л.М., Быкова С.В., Ахмадуллина О.В. Хроническая интестинальная псевдообструкция. Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 4–9. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200426

Chronic intestinal pseudo-obstruction

A.I. Parfenov, L.M. Krums, S.V. Bykova, O.V. Ahmadullina

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Chronic intestinal pseudo-obstruction is a rare violation of the motor skills of the gastrointestinal complex, similar to mechanical obstruction, but without a mechanical obstacle. The development of chronic intestinal pseudo-obstruction is caused by a disturbance on the part of the smooth muscles and the nervous system of the gastrointestinal system. Common symptoms include constipation, abdominal pain, nausea, vomiting, bloating. Violation of peristalsis leads to food stagnation in the hinges of the small intestine, their dilation, the development of bacterial insemination syndrome. Eating disorders, bacterial contamination syndrome (CDDs) lead to impaired suction syndrome, cachexia. Treatment is aimed at providing adequate nutrition, the use of drugs that activate motor skills, suppress the growth of microbes in the small intestine, the implementation of intestinal decompression. Surgical treatment: resection of the affected segment of the gut. In the refractory course of the disease – intestinal transplantation.

Keywords: chronic intestinal pseudo-obstruction, neuromyopathy, malabsorption, bacterial insemination syndrome, parenteral nutrition, prokinetics, intestinal decompression, intestinal transplaniation.

For citation: Parfenov A.I., Krums L.M., Bykova S.V., Ahmadullina O.V. Chronic intestinal pseudo-obstruction. Therapeutic Archive. 2020; 92 (12): 4–9. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200426

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ХИПО – хроническая интестинальная псевдообструкция

Хроническая интестинальная псевдообструкция (ХИПО) – редкое инвалидизирующее заболевание, проявляющееся рецидивирующими явлениями кишечной непроходимости, которые возникают на фоне врожденной или приобретенной нейро-, мио- или нейромиопатии. При ХИПО физические препятствия для прохождения пищи отсутствуют, отсюда и термин «псевдообструкция». В отличие от острой псевдообструкции толстой кишки, развивающейся у больных после тяжелых хирургических вмешательств (синдром Огилви), ХИПО характеризуется хроническим рецидивирующим течением. Впервые о ХИПО сообщили Н. Dudley и соавт. в 1958 г. Опирируя пациентов с клиническими признаками кишечной непроходимости, они обнаружили диффузно дилатированные петли тонкой кишки при отсутствии анатомических причин кишечной непроходимости и назвали эту болезнь кишечной псевдообструкцией [1]. Заболевание встречается как у детей, так и у взрослых. Так, в США ежегодно регистрируется 100 новых случаев ХИПО у детей. В Японии установлено, что среди взрослых пациентов частота ХИПО составляет 1,0 и 0,8 случая на 100 тыс. мужчин и женщин соответственно [2].

В табл. 1 представлена классификация G. Di Nardo и соавт. [2], модифицированная нами.

Различают первичную ХИПО, причина которой может быть неизвестна (идиопатическая псевдообструкция), связанную с дефектами нервов и мышц, обеспечивающих моторику кишки. Первичная псевдообструкция делится на 3 подгруппы: врожденная (присутствует при рождении), семейная (генетическая) и спорадическая – причина неизвестна. Первичная ХИПО может развиваться внутриутробно из-за токсинов или инсультов, алкогольного синдрома у родителей. Большинство взрослых случаев является спорадическими и вторичными [2, 6, 7].

A. Auricchio и соавт. в 1996 г. провели анализ сцепления в семье с X-сцепленной рецессивной первичной хронической псевдообструкцией кишечника, развившейся в результате нарушения дифференцировки аргирофильных нейронов нервных сплетений кишечника. Авторы показали, что этот синдром тесно связан ДНК-маркерами q28 хромосомы [3]. Примером генетической формы являлась семья, в 3 поколениях которой наблюдались нейрогенная ХИПО, незараща-

ние Боталлова протока и тромбоцитопения, наследуемые как X-сцепленные рецессивные заболевания [4].

С целью создания модели оценки риска в семьях с врожденной ХИПО в 16 семьях проведен анализ семейного акушерского анамнеза. Использовали термин инфантильной висцеральной миопатии, подразумевающий вовлечение мышц желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочевого пузыря. Обследовали 5 девочек и 11 мальчиков с интестинальной висцеральной миопатией. В дальнейшем 4 из них умерли, история одного неизвестна. Все дети принадлежали к разным этническим группам, родились не в родственном браке, во время беременности у матерей тератогенных факторов не обнаружено. В этой серии пренатально в 7 случаях обнаружено увеличение мочевого пузыря. Поэтому риск повторного ХИПО в семьях с больным ребенком делал необходимым ультразвуковой мониторинг увеличения мочевого пузыря плода [5]. Большинство детских случаев заболевания является первичными и спорадическими.

Причиной вторичной псевдообструкции считаются системные, метаболические и органические формы патологии. К ним относятся аутоиммунные болезни (склеродермия, волчанка, дерматомиозит, ревматоидный артрит, целиакия); эндокринные расстройства (сахарный диабет, гипотиреоз); неврологические нарушения (болезнь Паркинсона, болезнь Гиршпрунга); некоторые виды рака, вызывающие неопластические синдромы; миопатии (мышечная дистрофия Дюшенна, миотоническая дистрофия); амилоидоз, митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия. Инфекции, включая болезнь Шагаса, вирус Эпштейна–Барр или цитомегаловирус, также могут привести к вторичной ХИПО. Имеются данные о влиянии некоторых лекарств или медикаментов, таких как трициклические антидепрессанты, антихолинергические средства или наркотики.

ХИПО делится на две основные формы в зависимости от того, включает ли заболевание мышцы или нервы ЖКТ, участвующие в перистальтике. Если нарушение приводит к ослаблению или отсутствию перистальтики, то оно рассматривается как миопатическое. Несинхронизированные сокращения классифицируются как невропатические. Миопатическая ХИПО вызвана повреждением гладких мышц ЖКТ. Гладкие мышцы сокращаются произвольно и реагируют на различные раздражители. Они обеспечивают перистальтические сокращения, осуществляющие продвижение химуса. Причиной нейропатической псевдообструкции служит повреждение кишечной нервной системы, которая участвует в различных процессах, в том числе пищеварении и перистальтике [8, 9]. В некоторых случаях ХИПО вызывается повреждением клеток Кахалы. В 1893 г. нейростолог Рамон-и-Кахаль описал клетки, расположенные в мышечной стенке ЖКТ, являющиеся элементами интрамуральных нервных сплетений и регулирующие моторику ЖКТ [10]. Позднее установлено, что эти клетки не имеют отношения к нервной системе, а являются производными мезенхимы [11, 12] и способны самостоятельно вызывать электрические импульсы, инициирующие сокращение гладкомышечных клеток. В настоящее время известно, что эти клетки

Таблица 1. Классификация ХИПО

1. Первичная ХИПО
1.1. Внутритрунная
1.2. Генетическая
1.3. Спорадическая
2. Вторичная ХИПО, причины
2.1. Неврологические расстройства
2.2. Метаболические болезни
2.3. Паранеопластический синдром
2.4. Аутоиммунные болезни
2.5. Целиакия
2.6. Нервно-мышечные расстройства
2.7. Дивертикулярная болезнь
2.8. Эндокринные заболевания
2.9. Радиационный энтерит
2.10. Амилоидоз
2.11. Инфекции: цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр
2.12. Лекарственные препараты
3. Области поражения ЖКТ
3.1. Весь ЖКТ
3.2. Тонкая кишка
3.3. Толстая кишка
3.4. Сегменты ЖКТ
4. Патопатология
4.1. Миопатия
4.2. Невропатия
4.3. Мионейропатия
4.4. Аганглиоз

имеют решающее значение для нормальной функции моторики ЖКТ. Интерстициальные клетки Кахалы помогают генерировать и поддерживать электрическую ритмическую активность в ЖКТ. Они также имеют значение в передаче сигналов от нейронов к гладкомышечным клеткам.

Таким образом, исходя из механизмов нарушения моторики при различных видах ХИПО различают миопатические, нейропатические, смешанные (мионейропатические) и связанные с повреждением клеток Кахалы [10].

Исследование тканей кишечника больных ХИПО показало, что обычно заболевание поражает как мышцы, так и нервы. При этом может пострадать любая часть ЖКТ, но чаще всего поражается тонкая кишка.

Клиническая картина

Клинические симптомы могут варьировать в зависимости от локализации и протяженности пораженного участка кишки. У пациентов обычно наблюдаются постоянные симптомы кишечной непроходимости. Однако больные могут испытывать и повторяющиеся эпизоды или «острые приступы», при которых симптомы обостряются и становятся более выраженными. Между приступами у больных могут наблюдаться неопределенные, неспецифические жалобы. У детей выраженные симптомы ХИПО обычно появляются при рождении. В менее тяжелых случаях первые симптомы наблюдаются спустя месяцы. В тяжелых случаях болезнь чревата тяжелыми осложнениями в младенчестве или раннем детстве.

Сведения об авторах:

Крумс Лариса Михайловна – д.м.н., ст. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0003-0692-7133

Быкова Светлана Владимировна – к.м.н., зав. отд-нием невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0001-9576-2953

Ахмадуллина Ольга Валентиновна – к.м.н., мл. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0001-7519-2041

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника. E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Таблица 2. Частота основных клинических симптомов ХИПО

Симптомы	Частота, %
Боли, спазмы, вздутие живота [19]	80
Тошнота, рвота [19]	75
Запоры [19]	40
Поносы [13]	20
Бактериальное обсеменение тонкой кишки [13]	30
Мальабсорбция [15]	25
Урологические расстройства у детей [17]	36–100
Митохондриальные расстройства [18, 20]	19

Течение ХИПО у взрослых изучено недостаточно, но замечено, что пациенты на протяжении многих лет ощущают неопределенные боли и дискомфорт в животе. У большинства доминируют приступообразные спастические боли, сопровождающиеся тошнотой, рвотой (75%), запорами (40%), реже поносами (20%). Между острыми эпизодами сохраняются дискомфорт в животе, тошнота, плохой аппетит, вплоть до анорексии, иногда рвота съеденной пищей, запоры, постоянное ощущение вздутия живота [2, 13]. Как у детей, так и у взрослых могут возникнуть дополнительные жалобы, связанные с вовлечением в патологический процесс других отделов ЖКТ или систем. Вовлечение пищевода может привести к нарушению глотания, дисфагии. У некоторых больных поражаются мочевыводящие пути и мочевой пузырь, вызывая дизурию.

Другим важным клиническим проявлением ХИПО является нарушение пищеварения. Оно связано как с уменьшением количества принимаемой пищи, так и с нарушением кишечного пищеварения и всасывания, вызываемого отсутствием нормального транзита пищи. Застой пищевых масс в расширенных петлях тонкой кишки приводит к размножению бактерий в ее просвете. Появляется синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, который, в свою очередь, вызывает секреторную диарею и мальабсорбцию нутриентов в тонкой кишке. В результате развивается гипопроteinемия, нарушается водно-электролитный обмен и прогрессирует падение массы тела. Присутствие толстокишечной микрофлоры в тонкой кишке является причиной избыточного выделения водорода, метана и других газов, образующихся при бактериальном метаболизме углеводов, что способствует нарастанию кишечной симптоматики [14].

Гастропарез, дисфункция мочевого пузыря и мочевыводящих путей – коморбидные состояния, имеющие тот же патофизиологический механизм [2, 13]. При отсутствии эффекта от лечения у больного могут развиваться депрессия или другие психологические расстройства. У детей повышается риск вторичного заворота толстой или тонкой кишки, усугубляемого тяжелым нарушением двигательной функции или сопутствующей мальротацией тонкой кишки. Урологические симптомы включают атонию мочевого пузыря, гидронефроз, пузырно-уретральный рефлюкс и восходящую инфекцию мочевых путей. Увеличение мочевого пузыря у детей часто ассоциируется с патологией толстой и тонкой кишки и описано как самостоятельный синдром [15, 16]. Другие синдромальные формы, представленные митохондриальными расстройствами, наблюдаются у 19% взрослых пациентов с ХИПО и характеризуются тяжелыми нарушениями моторики, потерей массы тела, неврологическими симптомами: периферической нейропатией, атаксией, прогрессирующей

офтальмоopleгией, птозом и потерей слуха [13]. Гастроинтестинальные симптомы являются общими для больных с прогрессирующими неврологическими нарушениями, тяжелыми расстройствами питания и классифицируются как митохондриальные расстройства [17–19]. Частота клинических симптомов ХИПО представлена в табл. 2.

Диагностика

Диагноз ХИПО – сложный процесс. Часто предполагают механическую непроходимость и выполняют диагностическую лапаротомию, не учитывая возможности функциональной патологии. Основным методом диагностики является рентгенологическое исследование с тем, чтобы исключить механическую непроходимость [20]. Причину ХИПО редко удается установить. При висцеральной невропатии могут наблюдаться перистальтические сокращения во время рентгеноскопии тонкой кишки. Для миопатии характерны расширение ободочной кишки (мегаколон), исчезновение гаустраций и отсутствие сократительной активности. В отличие от механической непроходимости при псевдообструкции на обзорном снимке видно большое количество воздуха во всех отделах тонкой и толстой кишки. При висцеральной миопатии перистальтика почти не прослеживается и продвижение бариевой взвеси резко замедлено. При висцеральной невропатии перистальтика активная, но не координированная. У больных, как правило, замедлены эвакуация бария из желудка и прохождение его по тонкой кишке. Часть контрастной взвеси может достигать слепой кишки в нормальные сроки, часть остается в тонкой кишке на 24 ч и более. Часто наблюдается дилатация не только петель тонкой кишки, включая двенадцатиперстную кишку, но и желудка. Иногда можно видеть дивертикулы тонкой кишки и скопление газа в стенках кишечника (пневматоз). При экскреторной урографии можно обнаружить расширенные почечные лоханки, мочеточники и мочевой пузырь. Компьютерная и магнитно-резонансная томографии, позволяющие получить поперечные изображения органов и тканей брюшной полости, помогают получить перечисленные сведения [21]. Для изучения моторики применяют метод манометрии. Нейропатия характеризуется нормальной амплитудой некоординированных сокращений кишки. При энтеральной миопатии отмечаются координированные сокращения при сниженной амплитуде. Данный метод позволяет определить патофизиологические механизмы ХИПО [22].

Лабораторные тесты проводят для выявления заболеваний, которые могут быть причиной развития ХИПО. К ним относятся сахарный диабет, целиакия, заболевания соединительной ткани, паранеопластический аутоиммунный синдром. Общие клинические и биохимические анализы крови позволяют оценить тяжесть состояния больных: уровень гемоглобина, лейкоцитов, электролитов крови, общего белка, альбумина, печеночных ферментов, показателей воспаления: С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов [2, 23].

Гистологическая диагностика

Гистологическое исследование при обычной биопсии неинформативно, так как слизистая оболочка при ХИПО не изменена. Для таких исследований необходим операционный материал, полученный при глубокой биопсии стенки кишки [24]. Морфологическое изучение операционного материала позволяет выявить при висцеральной невропатии дегенерацию и увеличение числа нейронов, кальцификацию базальных ядер, эозинофильную инфильтрацию нейронов и внут-

Таблица 3. Медикаментозные средства, применяемые в терапии ХИПО

Препарат	Доза, способ введения	Длительность применения, нед
Прокинетики		
Октреотид [32]	300 мкг/сут подкожно	20–23
Неостигмин [34]	2 мг/сут внутривенно каждые 6 ч	20–23
Пруклоприд [30]	2–4 мг/сут, внутрь	48
Эритромицин [30]	1,5–2,0 г/сут, внутрь	20–23
Антибиотики		
Рифаксимин, затем ротация с амоксициллином, гентамицином, метрогилом [13, 35]	400 мг 2 раза в день	2

рикишечных сплетений. При идиопатической миопатической псевдообструкции обнаруживают дегенерацию и вакуолизацию мышечных волокон и почти полное отсутствие наружных продольных мышечных слоев [25]. Применение специальных гистологических и гистохимических методик позволяет определить характерные признаки фиброза и аномалии тонкой и толстой кишки, наблюдаемые при псевдообструкции. К ним относятся изменения в пропорциях аргирофильных нейронов, плазматических клеток или инфильтрация лимфоцитами нервно-мышечных сплетений слизистой оболочки, интрануклеарные включения в нейронах мышечной оболочки кишечника, дегенерация и фиброз гладких мышечных волокон [26]. Проникновение холинергических нервных волокон за пределы мышечной ткани и дефицит их в мышечной ткани характерны для врожденного аганглиоза толстой кишки (болезнь Гиршпрунга). С помощью электронной микроскопии выявляют деструкцию гладкомышечных клеток и дезорганизацию миофибрилл [7].

Дифференциальный диагноз

Прежде всего необходим дифференциальный диагноз с непроходимостью кишечника, вызванной механическими причинами, в частности спаечным процессом. Иногда симптомы, сходные с ХИПО, могут наблюдаться у больных с синдромом раздраженного кишечника с тяжелыми психоэмоциональными нарушениями. Определенные трудности может представлять и дифференциальный диагноз с инертной кишкой.

Лечение

Лечение больных ХИПО требует мультидисциплинарного подхода. Требуется участие гастроэнтерологов, хирургов, диетологов (нутрициологов), психологов [2, 26, 27]. У больных ХИПО в большинстве случаев имеется большой дефицит массы тела, обусловленный синдромом мальабсорбции и невозможностью приема пищи.

Диета

Больным рекомендуется прием пищи 5–6 раз в день небольшими порциями. Пища должна быть преимущественно жидкая и протертая с достаточной калорийностью, высоким содержанием белка, низким содержанием жиров, ограничением клетчатки. Она должна содержать аминокислоты в оптимальном соотношении. Полное парентеральное питание: белок, жиры, глюкоза, витамины, электролиты вводятся непосредственно в кровь в количестве, соответствующем потребностям организма [28, 29].

Медикаментозная терапия

С целью улучшения моторики ЖКТ больным ХИПО назначаются прокинетики: эритромицин – антибиотик, обладающий свойствами прокинетики мотилина; метоклопрамид и домперидон, повышающие перистальтическую активность кишки; октреотид, аналог соматостатина; ингибитор холинэстеразы неостигмин; пруклоприд – селективный агонист серотониновых рецепторов, усиливающих моторику кишечника [30–32]. Продemonстрировано, что октреотид не только повышает моторику, но и подавляет бактериальный рост в тонкой кишке у больных склеродермией, связанной с псевдообструкцией [27].

С целью ликвидации бактериального обсеменения тонкой кишки применяются антибиотики. Чаще всего неабсорбируемый антибиотик рифампицин или амоксициллин, ципрофлоксацин, часто в сочетании с противогрибковыми препаратами (флуконазол) [33].

При вторичной ХИПО, связанной с определенной патологией (склеродермия, паранеопластические расстройства, целиакия, эндокринные заболевания) одновременно проводится терапия этих заболеваний.

В табл. 3 перечислены основные препараты, применяемые для медикаментозной коррекции ХИПО.

В лечении больных ХИПО используется кишечная декомпрессия, которая снижает давление в ЖКТ. Декомпрессию осуществляют путем введения зонда в кишку, что позволяет уменьшить дилатацию кишки и в некоторых случаях активизировать моторику.

Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство включает наложение гастростомы, еюностомы и колостомы, обеспечивающих возможность удаления через зонд избытка жидкости, неабсорбированных остатков пищи из желудка и тонкой кишки. При этом у больного уменьшаются тошнота, рвота [34–36]. При тяжелой форме ХИПО в результате длительного стаза кишечного содержимого в желудке и тонкой кишке, развития синдрома избыточного бактериального роста происходит микробная транслокация: попадание бактерий в кровь, лимфу и другие органы. В результате развиваются гнойно-септические осложнения. При ХИПО таким осложнением является сепсис, сопровождающийся появлением септических очагов в легких, печени и других органах.

При полном парентеральном питании может развиваться сепсис, связанный с длительным использованием венозного катетера. Имеется сообщение о ретроспективном анализе историй болезни 51 пациента, длительно, в течение 8,3 года, получавших полное парентеральное питание. Отмечено

180 эпизодов септических состояний, связанных с инфицированием катетера. В случае септических осложнений при ХИПО проводится антибиотикотерапия с предварительной оценкой чувствительности микробов к используемым препаратам [28].

Хирургическое лечение при интестинальной псевдообструкции играет ограниченную роль, поскольку операция может ухудшить состояние больного. Некоторые операции, такие как удаление сегмента кишки, могут уменьшить некоторые симптомы: тошноту, рвоту, вздутие живота [37].

В крайне тяжелых случаях при рефрактерном течении ХИПО проводится трансплантация кишечника. Тяжесть состояния больного, вовлечение в патологический процесс печени определяют тип трансплантации: изолированная трансплантация дилатированного сегмента кишки или мультивисцеральная трансплантация. При кишечной трансплантации могут возникнуть серьезные осложнения, включая от-

торжение органов, инфекции, лимфопролиферативные заболевания. Хирургическое вмешательство проводится в специальных центрах [38–40].

Заключение

ХИПО – редкое тяжелое заболевание ЖКТ, характеризуется нарушением моторики, развивающимся на фоне нейромиопатии. Клинические симптомы сходны с симптомами, возникающими при механической обструкции, но органические препятствия отсутствуют. Лечение включает: коррекцию питания, медикаментозные препараты (прокинетики, антибиотики), кишечную декомпрессию. Хирургическое лечение (резекция пораженного участка кишки; при рефрактерном течении – кишечная трансплантация) применяется редко.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dudley HA, Sinctair IS, McLaren JE, et al. Intestinal pseudo-obstruction. *J Roul Coll Surg Edinb*. 1958;3:206-17. doi: 10.1007/s11938-000-0047-2
- Di Nardo G, Lorenzo CD, Lauro A, Stanghellini V, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction in children and adult: diagnosis and therapeutic options. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;1:1-13. doi: 10.1111/nmo12945
- Auricchio A, Brancolini V, Casari G, et al. The locus for novel syndromic form of neural intestinal pseudoobstruction maps to Xq28. *Am J Hum Genet*. 1996;58(4):747-8. PMID: 8644737.
- FitzPatrick DR, Strain L, Thomas AE, et al. Neurogenic chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction, patent ductus arteriosus, and thrombocytopenia segregating as an X linked recessive disorder. *J Med Genet*. 1997 Aug;34(8):666-9. doi: 10.1136/jmg.34.8.666
- Guzé CD, Hyman PE, Payne VJ. Family studies of infantile visceral myopathy: a congenital myopathic pseudo-obstruction syndrome. *Am J Med Genet*. 1999 Jan 15;82(2):114-22. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19990115)82:2<114::aid-ajmg3>3.0.co;2-h
- Miazga A, Osiriski M, Cichy W, et al. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO. *Adv Med Sci*. 2015;60:118-24. doi: 10.1016/j.advms.2014.09.001. Epub 2014 Oct 6.
- Парфенов А.И. Кишечная псевдообструкция. В кн.: Этерология. М.: МИА, 2009; с. 431-6 [Parfenov AI. Chronic intestinal pseudo-obstruction. In: Enterology. Moscow: MIA, 2009; p. 431-6 (In Russ.)].
- De Giorgio R, Sarnelli G, Corinaldesi R, Stanghellini V. Advances in our understanding of the pathology chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gut*. 2004;53:1549-52. doi: 10.1136/gut.2004.043968
- Corinaldesi RF, Antonucci A, de Giorgio R, et al. Patient-reported outcomes and gut dysmotility in functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23:1084-91. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01783.x
- Ниязева Н.В., Шеголев А.И., Мареи М.В., Сухих Г.Т. Интерстициальные пейсмекерные клетки. Вестн. РАМН. 2014;7-8:17-24 [Niyazeva NV, Shchegolev AI, Marey MV, Suhikh GT. Interstitial pacemaker cells. *Bulletin of the RAMS*. 2014;7-8:17-24 (In Russ.)].
- Farrungia G. Intestinal cells in health and disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20 (Suppl. 1):54-63. doi: 10.1111/j.1365-2982.2008.01109.x
- Wu JJ, Rothman TR, Gershon MD. Development of the interstitial cell of Cajal: Origin, Kit dependence and neuronal and nonneuronal sources of Kit Ligand. *J Neurosci Res*. 2000;59(3):384-401. doi: 10.1002/(SICI)1097-4547(20000201)59:3<384::AID-JNR13>3.0.CO;2-
- De Giorgio R, Cogliandro R, Barbara G, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction: clinical features, diagnosis, and therapy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;40:787-807. doi: 10.1016/j.gtc.2011.09.005
- Di Baise J. Nutritional consequences of small intestinal bacterial overgrowth. *Pract Gastroenterol*. 2008;12:15-28. doi: 10.3748/wjg.v16.i24.2978
- Yeung AK, Di Lorenzo C. Primary gastrointestinal motility disorders in childhood. *Minerva Pediatr*. 2012;64:567-84. PMID: 23108319.
- Lapointe SP, Rivet C, Goulet O, et al. Urological manifestation, associated with chronic intestinal pseudo-obstruction in children. *J Urol*. 2002;158:1768-70. doi: 10.1097/01.ju.0000028495.91112.98
- Pini Prato A, Rossi V, Fiore M, et al. Megacystic, megacolon, and malrotation: a new syndromic association? *Am J Med Genet*. 2011;155A:1798-802. doi: 10.1002/ajmg.a.34119
- Giordano C, Sebastiani M, De Giorgio R, et al. Gastrointestinal dysmotility in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy is caused by mitochondrial DNA depletion. *Am J Pathol*. 2008;173:1120-8. doi: 10.2353/ajpath.2008.080252
- Mann SD, Debinski HS, Kamm MA. Clinical characteristics of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults. *Gut*. 1997 Nov;41(5):675-81.
- Amiot A, Tchikviladze V, Joly F, et al. Frequency of mitochondrial defects in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterology*. 2009;137:101-9. doi: 10.1053/j.gastro.2009.03.054
- Menys A, Butt S, Emmanuel A, et al. Comparative quantitative assessment of global small bowel motility using magnetic resonance imaging in chronic intestinal pseudo-obstruction and healthy controls. *Neurogastroenterol Motil*. 2016. Mar;28(3):376-83. doi: 10.1111/nmo.12735
- Fell JME, Smith VV, Milla PJ. Infantile chronic intestinal pseudo-obstruction: The role of small intestinal manometry as diagnostic tool and prognostic indicator. *Gut*. 1996;39:306-11. doi: 10.1136/gut.39.2.306
- Muñoz-Yagüe MT, Solís-Muñoz P, Salces I, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction: a diagnosis to be considered. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009 May;101(5):336-42. doi: 10.4321/s1130-01082009000500005
- Lindberg G, Tornblom H, Ivarsson M, et al. Full-thickness biopsy finding in chronic intestinal pseudo-obstruction and dysmotility. *Gut*. 2009;58:1084-90. doi: 10.1136/gut.2008.148296
- Muñoz-Yagüe MT, Martín JC, Colina F, Ibarrola C. Chronic primary intestinal pseudo-obstruction from visceral myopathy. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006;98:292-302. doi: 10.4321/s1130-01082006000400007
- Lebouvier T, Coron E, Chaumette T, et al. Routine colonic biopsies as a new tool to study the enteric nervous system in living patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22:11-4. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01368.x
- Lacy BE, Lowe BJ. Diagnosis, treatment and nutritional management of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Practical gastroenterology*. 2009;9:9-24. doi: 10.1097/MPG.0000000000001608

28. Di Nardo G, Tarunarathe TV, Frediani S, De Giorgio R. Chronic intestinal pseudo-obstruction: Progress in management? *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29:e13231. doi: 10.1111/nmo13231
29. Amiot A, Jolli F, Alves A, et al. Long-term outcome of chronic intestinal pseudo-obstruction adult patients requiring home parenteral nutrition. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1262-70. doi: 10.1038/ajg.2009.58
30. Emmanuel AV, Shand AG, Kamm MA. Eritromycin for treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction.: description of six cases with positive response. *Alim Pharmacol Ther.* 2004;19(6):687-94. doi: 10.1007/s11938-005-0046-4
31. Rao AS, Camilleri M. Metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:11-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04189.x
32. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med.* 1991 Nov21;325(21):1461-7. doi: 10.1056/NEJM199111213252102
33. Emmanuel AV, Kamm MA, Roy AJ, et al. Randomised clinical trial: the efficacy of prucalopride in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction – a double-blind, placebo-controlled, cross-over, multiple n = 1 study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:48-55. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04907.x
34. Gomez R, Fernandez S, Aspirot A, et al. Effect of amoxicillin/clavulanate on gastrointestinal motility in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jun;54(6):780-4. doi: 10.1097/MPG.0b013e31824204e4
35. Attar A, Kuoch V, Ducreux M, et al. Simultaneous decompression colonoscopy and radiologic G-tube insertion in a patient with megacolon because of chronic colonic pseudo-obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2005 Dec;62(6):975-6; discussion 976. doi: 10.1016/j.gie.2005.06.058
36. Chun C, Aulakh S, Komlos E, Triadafilopoulos G. Tube to freedom: use of a venting jejunostomy in a patient with chronic intestinal pseudo-obstruction.. *Dig Dis Sci.* 2012;57:3076-9. doi: 10.1007/s10620-012-2111-x
37. Thompson AR, Pearson T, Ellul J, et al Percutaneous endoscopic colostomy in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:113-5. doi: 10.1016/s0016-5107(03)02369-1
38. Sabbagh C, Amiot A, Maggiori L, et al. Nontransplantation surgical approach for chronic colonic pseudo-obstruction: analysis of 63 adult consecutive cases. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25:680-6. doi: 10.1111/nmo.12191
39. Lauro A, Zanfi C, Pellegrini S, et al. Isolated intestinal transplant for chronic intestinal pseudo-obstruction in adults: long-term outcome. *Transplant Proc.* 2013 Nov;45(9):3351-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.06.014
40. Lauro A, Zanfi C, Dazzi A, et al. Disease-related transplant in adults: result a single center. *Transplant Proc.* 2014;46:245-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.08.110

Поступила 15.04.2020

Перикардиты в современной терапевтической клинике: нозологический спектр, подходы к диагностике и лечению

О.В. Благова, А.В. Недоступ, В.П. Седов, Е.А. Коган, И.Н. Алиева, Г.Ю. Сорокин, Н.Д. Саркисова

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

Резюме

Цель. Проанализировать регистр перикардитов в терапевтической клинике, оценить их нозологический спектр, оптимизировать подходы к диагностике и лечению.

Материалы и методы. За период 2007–2018 гг. в регистр включены 76 больных с диагнозом «перикардит» (средний возраст $53,1 \pm 15,7$ года, 20–85 лет, 46 женщин). Пациенты с гидроперикардом не включались. Диагностическая пункция перикарда проведена 5 больным, плевральная пункция – 11. Морфологическая диагностика включала эндомикардиальную/интраоперационную биопсию миокарда ($n=4/2$), торакоскопическую/интраоперационную биопсию перикарда ($n=1/6$), плевры ($n=5$), трансбронхиальную ($n=1$), торакоскопическую биопсию внутригрудных лимфоузлов ($n=2$), легкого ($n=1$), биопсию надключичного лимфоузла ($n=1$), слюнной железы ($n=1$), подкожного жира и прямой кишки на амилоид ($n=6/1$). Проводились определение генома кардиотропных вирусов, уровня антикардиальных антител, С-реактивного белка, антинуклеарного фактора, ревматоидного фактора (антител к циклическому цитрулинированному пептиду), антител к цитоплазме нейтрофилов, экстрагируемым ядерным антигенам (ЕНА), иммуноэлектрофорез белков, диаскин-тест, мультиспиральная компьютерная томография легких и сердца, магнитно-резонансная томография сердца, консультация фтизиатра, онкопоиск.

Результаты. Верифицированы следующие формы перикардита: туберкулезный (14%, в том числе в сочетании с гипертрофической кардиомиопатией – ГКМП), острый/хронический вирусно-иммунный (8%) и инфекционно-иммунный (38%), в том числе с миокардитом в 77%, перикардит в рамках лимфомы средостения/саркомы сердца и перикарда (4%), саркоидоза (3%), диффузных болезней соединительной ткани и васкулитов (системной красной волчанки, ревматоидного артрита, болезней Хортона, Такаюсу, Шегрена, Вегенера, 12%), лейкокластического васкулита, панкардита Леффлера, АЛ-амилоидоза, тромботической микроангиопатии (по 1%), ГКМП (8%), ишемической болезни сердца (констрикция после неоднократных пункций и нагноения; постинфекционный и иммунный, 4%), после радиочастотной катетерной абляции и протезирования клапана (2%). Среди причин констриктивного перикардита преобладал туберкулез (36%). Лечение включало стероиды ($n=39$), в том числе в комбинации с цитостатиками ($n=12$), туберкулостатики ($n=9$), ацикловир/ганцикловир ($n=14$), гидроксихлорохин ($n=23$), колхицин ($n=13$), нестероидные противовоспалительные препараты ($n=21$), L-тироксин ($n=5$), химиотерапию ($n=1$); у 36 больных разные виды терапии сочетались. Результаты лечения прослежены у 55 больных, отличный и стабильный результат достигнут у 82% из них. Перикардэктомия/резекция перикарда успешно выполнена 8 пациентам. Летальность составила 13,2% (10 больных) при среднем сроке наблюдения 9 (2; 29,5) мес (до 10 лет), причины смерти – хроническая сердечная недостаточность, операции по поводу ГКМП, тромбоэмболия легочной артерии, опухоли.

Заключение. При тщательном обследовании природа перикардита установлена у 97% больных. Ведущую роль играют методы морфологической и цитологической диагностики. Преобладали туберкулезный перикардит, инфекционно-иммунный и перикардит в рамках системных болезней. Для инфекционно-иммунных перикардитов характерно наличие преимущественно малого и среднего по объему выпота без констрикции, сопутствующего миокардита. Стероиды остаются первой линией терапии при большинстве вариантов. Гидроксихлорохин, а также колхицин могут с успехом использоваться при инфекционно-иммунном перикардите умеренной/низкой степени активности и в качестве длительной поддерживающей терапии после отмены стероидов.

Ключевые слова: перикардит, пункция перикарда, эндомикардиальная биопсия, антикардиальные антитела, кортикостероиды, гидроксихлорохин.

Для цитирования: Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П. и др. Перикардиты в современной терапевтической клинике: нозологический спектр, подходы к диагностике и лечению. Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 10–18. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200432

Pericarditis in contemporary therapeutic clinic: nosological spectrum, approaches to diagnosis and treatment

O.V. Blagova, A.V. Nedostup, V.P. Sedov, E.A. Kogan, I.N. Alijeva, G.Yu. Sorokin, N.D. Sarkisova

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

Aim. To analyze the register of pericarditis in a therapeutic clinic, to evaluate their nosological spectrum, to optimize approaches to diagnosis and treatment.

Materials and methods. For the period 2007–2018, the register includes 76 patients with the diagnosis of “pericarditis” (average age 53.1 ± 15.7 years, 20–85 years, 46 female). Patients with hydropericardium were not included in the register. Diagnostic puncture of pericardium was carried out in 5 patients, pleural puncture – in 11 patients. Morphological diagnostics included endomyocardial/ intraoperative biopsy of myocardium ($n=4/2$), thoracoscopic/ intraoperative biopsy of pericardium ($n=1/6$), pleural puncture ($n=5$), transbronchial ($n=1$), thoracoscopic biopsy of intrathoracic lymph nodes ($n=2$), lung ($n=1$), supraclavicular lymph node biopsy ($n=1$), salivary gland ($n=1$), subcutaneous fat and rectum biopsy per amyloid ($n=6/1$). The genome of cardiotropic viruses, level of anti-heart antibodies, C-reactive protein, antinuclear factor, rheumatoid factor (antibodies to cyclic citrullinized peptide), antibodies to neutrophil cytoplasm were determined, extractable nuclear antigens (ENA), protein immunoelectrophoresis, diaskin test, computed tomography of lungs and heart, cardiac magnetic resonance imaging, oncologic search.

Results. The following forms of pericarditis were verified: tuberculosis (14%, including in combination with hypertrophic cardiomyopathy – HCM), acute / chronic viral (8%) and infectious immune (38%), including perimyocarditis in 77%, pericarditis associated with mediastinum lymphoma/sarcoma (4%), sarcoidosis (3%), diffuse diseases of connective tissue and vasculitis (systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, diseases of Horton, Takayasu, Shogren, Wegener, 12%), leukoclastic vasculitis, Loeffler's endomyocarditis, AL-amyloidosis, thrombotic

microangiopathy (1% each), HCM (8%), coronary heart disease (constriction after repeated punctures and suppuration; postinfection and immune, 4%), after radiofrequency catheter ablation and valve prosthetics (2%). Tuberculosis was the main causes of constrictive pericarditis (36%). Treatment included steroids ($n=39$), also in combination with cytostatics ($n=12$), anti-tuberculosis drugs ($n=9$), acyclovir/ganciclovir ($n=14$), hydroxychloroquine ($n=23$), colchicine ($n=13$), non-steroidal anti-inflammatory drugs ($n=21$), L-tyroxine ($n=5$), chemotherapy ($n=1$). In 36 patients different types of therapy were combined. Treatment results observed in 55 patients. Excellent and stable results were achieved in 82% of them. Pericardiectomy/pericardial resection was successfully performed in 8 patients. Lethality was 13.2% (10 patients) with an average follow-up 9 [2; 29.5] months (up to 10 years). Causes of death were chronic heart failure, surgery for HCM, pulmonary embolism, tumor.

Conclusion. During a special examination, the nature of pericarditis was established in 97% of patients. Morphological and cytological diagnostics methods play the leading role. Tuberculosis pericarditis, infectious-immune and pericarditis in systemic diseases prevailed. Infectious immune pericarditis is characterized by small and medium exudate without restriction and accompanying myocarditis. Steroids remain the first line of therapy in most cases. Hydroxychloroquine as well as colchicine can be successfully used in moderate / low activity of immune pericarditis and as a long-term maintenance therapy after steroid stop.

Keywords: pericarditis, pericardial puncture, endomyocardial biopsy, anti-heart antibodies, steroids, hydroxychloroquine.

For citation: Blagova O.V., Nedostup A.V., Sedov V.P., et al. Pericarditis in contemporary therapeutic clinic: nosological spectrum, approaches to diagnosis and treatment. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 10–18. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200432

ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ЛЖ – левый желудочек
МБТ – микобактерии туберкулеза
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ПЦР – полимеразная цепная реакция
РЧА – радиочастотная катетерная абляция
СРБ – С-реактивный белок
ФВ – фракция выброса
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
ANCA – антитела к цитоплазме нейтрофилов

Введение

Перикардит является тем заболеванием (во многих случаях – синдромом, индикатором другой болезни), с которым не любят иметь дело кардиологи и терапевты; его можно назвать нелюбимым пасынком кардиологии. К примеру, среди 5769 презентаций, опубликованных на сайте конгресса Европейского общества кардиологов 2017 г., перикардиту, далеко не редкому заболеванию, посвящено лишь 9 (0,16%). Связано это со сложностями выяснения его причины и, соответственно, выбора эффективного лечения. У многих больных перикардит (особенно не очень тяжелый) протекает хронически, и годами проводятся безуспешные, часто и не очень активные попытки определить его этиологию. При перикардите нередко продолжает использоваться терапия ex juvantibus, но даже ее результаты далеко не всегда отвечают на вопрос о природе заболевания.

Классические представления о триаде основных причин перикардита (туберкулез, ревматизм, уремия) на 2/3 утратили свое значение, спектр новых причин все расширяется. С повсеместным внедрением метода эхокардиографии (ЭхоКГ) значительно участились случаи выявления бессимптомного выпота в полости перикарда, который создает большие диагностические проблемы. Перикардит требует

проведения очень специфического обследования с применением особых методов диагностики. Лишь немногие центры в Европе целенаправленно и на высоком уровне занимаются диагностикой и лечением перикардитов. Этот уровень определяется в первую очередь возможностью проведения морфологической диагностики – эндоскопического исследования перикарда с выполнением его биопсии [1].

В России встречаются единичные сообщения о применении данных методов в отделениях торакальной хирургии [2]. Вместе с тем перикардит в значительной степени остается терапевтической проблемой, в большинстве случаев за постановкой нозологического диагноза должна следовать длительная и дифференцированная медикаментозная терапия, что делает оптимальным, как и в случае миокардитов, проведение всего спектра диагностических исследований именно в терапевтической клинике. Крупные европейские регистры перикардитов очень немногочисленны, к ним в первую очередь относятся марбургский (259 больных, каждому из которых проведена биопсия перикарда, В. Maisch и соавт. [1]) и марсельский (1162 случая преимущественно острого перикардита [3]).

Из отечественных авторов наиболее полные обобщающие данные по 200 больным представили недавно А.А. Демин и соавт. из Новосибирска [4]. Результаты нозологической диагностики и подходы к лечению существенно различаются в зависимости от агрессивности (инвазивности) обследования и профиля стационаров. Если в Марселе более 55% случаев перикардита остались «идиопатическими», то в Марбурге таких случаев просто нет. В новосибирской когорте отмечено значительное число пациентов с бактериальным перикардитом (после травм и пр.), которые специально собирались авторами по стационарам города. Однако наибольший интерес для терапевтов представляют, на наш взгляд,

Сведения об авторах:

Недоступ Александр Викторович – д.м.н., проф., проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та. ORCID: 0000-0002-5426-3151

Седов Всеволод Парисович – д.м.н., проф., проф. каф. лучевой диагностики лечебного фак-та. ORCID: 0000-0003-2326-9347

Коган Евгения Александровна – д.м.н., проф., проф. каф. патологической анатомии лечебного фак-та. ORCID: 0000-0002-1107-3753

Алиева Индира Нуховна – врач-кардиолог отделения кардиологии клиники факультетской терапии им. В.Н. Виноградова, аспирант каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та. ORCID: 0000-0002-3338-0762

Сорокин Глеб Юрьевич – аспирант каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та. ORCID: 0000-0002-1013-9706

Саркисова Наталья Донатовна – зав. кардиологическим отделением клиники факультетской терапии им. В.Н. Виноградова. ORCID: 0000-0002-5979-1180

Контактная информация:

Благова Ольга Владимировна – д.м.н., проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та. Тел.: +7(916)834-91-69; e-mail: blagovao@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5253-793X

случаи затяжного, хронического перикардита, которые особенно трудны для диагностики и лечения.

Цель исследования – проанализировать регистр перикардитов в терапевтической клинике, оценить их нозологический спектр, оптимизировать подходы к диагностике и лечению.

Материалы и методы

Больные, включенные в исследование. За период 2007–2018 гг. в регистр отделения кардиологии клиники факультетской терапии им. В.Н. Виноградова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) включены 76 больных с диагнозом «перикардит» от 20 до 85 лет (средний возраст $53,1 \pm 15,7$ года), 46 женщин и 30 мужчин ($56,7 \pm 13,6$ и $47,5 \pm 17,3$ года соответственно, $p < 0,05$). **Критерии включения** – наличие выпота в полости перикарда предположительно воспалительного характера, диагностических критериев сухого острого и/или констриктивного перикардита. Пациенты с застойным выпотом и изолированным гипотиреозом, т.е. с гидроперикардом, в регистр не включались.

Методы обследования. Всем больным проведены рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, стандартные анализы крови, определение уровней С-реактивного белка (СРБ), фибриногена. Дополнительная диагностика включала определение генома кардиотропных вирусов (герпетической группы, парвовируса В19) в крови, уровня антикардиальных антител методом непрямого иммуноферментного анализа, антинуклеарного фактора (АНФ), ревматоидного фактора (РФ), комплемента, при необходимости – антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), к кардиолипинам, антител ЕНА-профиля, иммуноэлектрофорез белков крови и мочи с определением свободных легких цепей иммуноглобулинов методом иммунофиксации, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) легких ($n=44$) и сердца ($n=26$), магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца ($n=16$), сцинтиграфию миокарда ($n=22$), коронарографию ($n=13$), диаскин-тест и консультацию фтизиатра, развернутый онкопоиск.

Диагностическая пункция перикарда стандартным/атипичным доступом проведена кардиохирургом под контролем ЭхоКГ 5 больным, плевральная пункция – 11. Морфологическая диагностика включала эндомикардиальную/интраоперационную биопсию миокарда ($n=4/2$), торакоскопическую/интраоперационную биопсию перикарда ($n=1/6$), плевры ($n=5$), трансбронхиальную ($n=1$), торакоскопическую биопсию внутригрудных лимфатических узлов – ВГЛУ ($n=2$), легкого ($n=1$), биопсию надключичного лимфоузла ($n=1$), слюнной железы ($n=1$), подкожного жира и слизистой прямой кишки на амилоид ($n=6/1$). Проводились окраска гематоксилином-эозином, по Ван Гизону, конго красным, фенотипирование амилоида, диагностика методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) вирусной инфекции, микобактерий туберкулеза (МБТ). В отдельных случаях выполнено иммуногистохимическое исследование с определением экспрессии CD20, CD45, CD65, CD117, опухолевых маркеров.

Лечение и наблюдение. Базисная терапия перикардита назначалась в соответствии с установленным нозологическим диагнозом и будет охарактеризована в разделе «Результаты». Динамика состояния (симптомы, лабораторные показатели, объем перикардиального выпота) отслежена у 55 больных.

В качестве конечных точек рассматривались сохранение и рецидив выпота в перикарде, развитие констрикции и потребность в выполнении хирургического вмешательства на перикарде, а также общая летальность. Средний срок наблюдения составил 9 (2; 29,5) мес (максимально до 10 лет).

Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS Statistics 21. Количественные признаки представлены как $M \pm \delta$ (среднее $\pm$ одно стандартное отклонение) либо в виде медианы с указанием 1 и 3-го квартилей. Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Колмогорова–Смирнова, достоверность различий – с помощью критериев Стьюдента, Манна–Уитни, Уилкоксона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты нозологической диагностики у больных с перикардитом

В результате индивидуально подобранного комплекса диагностических мероприятий нозологический диагноз поставлен практически всем больным с перикардитом (**рис. 1, см. на цветной вклейке**): 82% случаев составили три основных формы – туберкулезный, инфекционно-иммунный (в том числе вирусный) перикардит и перикардит в рамках диффузных болезней соединительной ткани и системных васкулитов, в том числе 3 вирус-позитивных по крови случая. Сюда же примыкают саркоидоз (3%, вирус-позитивный у 1 больной) и по 1 случаю лейкокластического васкулита, панкардита Леффлера, тромботической микроангиопатии и AL-амилоидоза.

Синдром повреждения перикарда (постперикардитомный), перикардит после радиочастотной катетерной абляции (РЧА), лучевой и химиотерапии составили абсолютное меньшинство, опухоли как причина перикардита – лишь 4%. Гемоперикард в результате интервенционных вмешательств в регистр не включали, случаев травматического и гнойного перикардита также не отмечено. Особые подгруппы составил перикардит у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) – его механизмы будут обсуждаться ниже. Наконец, у 2 пожилых пациентов причина большого перикардиального выпота осталась до конца непонятной – в одном случае нетяжелый гипотиреоз не сопровождался другими признаками микседемы, терапия L-тироксина не повлияла на объем выпота; в другом продолжается дифференциальный диагноз между паранеопластической, паратуберкулезной и иммунной природой выпота.

Перикардит с большим выпотом (2 см и более) диагностирован у 19 больных (1/4 всех пациентов регистра), со средним (10–19 мм) – у 23 (30%), с малым – у 29 (38%), сухой – у 5 (7%) пациентов. Наиболее частые формы перикардита с *большим выпотом* – туберкулезный (26%) и хронический инфекционно-иммунный (32%), а также вирусный в сочетании с ГКМП (5%). Среди системных заболеваний с большим выпотом протекали только панкардит Леффлера (5%) и саркоидоз (5%). Оставшуюся долю составили перикардит, ассоциированный с ИБС (11%), после лучевой и химиотерапии (5%), а также 2 случая перикардита неуточненного генеза (11%).

Перикардит с *малым выпотом* отличался несколько большим этиологическим разнообразием: отчетливо преобладали инфекционно-иммунные формы (острый – у 13%, хронический – 21%, хронический вирусный – 10%), к которым примыкает и перикардит, ассоциированный с ГКМП (10%); значительную долю составил перикардит в рамках

системных заболеваний соединительной ткани и васкулитов (20%), туберкулез диагностирован лишь в 7%. Среди пациентов со средним объемом выпота встретились практически все нозологические формы, доля туберкулеза также не большая (7%).

Варианты течения и клинические проявления перикардитов

К острым и подострым формам перикардита (с давностью симптомов менее полугода) может быть отнесен лишь 31 (40,8%) случай – в остальных случаях перикардит имел хроническое течение, нередко без яркого начала и четких симптомов. Более или менее четкая связь заболевания с перенесенной инфекцией отмечена у 33 (43%) больных, в том числе у 14 – с признаками хронического процесса без острого начала. Лихорадка сопровождала дебют и/или течение перикардита у 28 (37%) больных и у части из них являлась проявлением неспецифической инфекции. Еще менее характерны высокие цифры температуры тела (более 38°C – у 17 пациентов) и проливные поты (7 больных). Боли в грудной клетке, далеко не всегда «перикардиальные», и кашель встретились у 1/3 больных (25 и 24 соответственно). Те или иные общевоспалительные изменения в крови (включая повышение уровня СРБ, которое считают обязательным критерием острого перикардита [5], выявлены у 39 (51%) больных.

Наиболее закономерное клиническое проявление у пациентов с перикардитом – хроническая сердечная недостаточность (ХСН): она диагностирована в 80%, в том числе I–IIА–IIБ стадии у 10, 24 и 22 больных, I–II–III функционального класса (ФК) у 9, 19 и 28 больных. ХСН также далеко не всегда обусловлена перикардитом – ее дополнительными причинами могли быть систолическая и диастолическая дисфункция миокарда в рамках основного заболевания (ИБС, гипертония, миокардит, кардиомиопатия и пр.), перегрузка правых отделов вследствие легочной гипертензии, ожирение и т.д. То же касается и объективных признаков поражения сердца.

Повышенный уровень тропонина (у единственного больного с острым вирусным перикардитом) подтверждал одновременное развитие острого миокардита. Уровень предсердного натрийуретического фактора (BNP) в полной мере не отражал симптомов (боль, тяжесть в груди, одышка), хотя у пациентов с выраженной одышкой вследствие перикардита, как правило, он повышен. Изменения на ЭКГ включали снижение вольтажа комплексов QRS ($n=12$, 16%; **рис. 2, б, см. на цветной вклейке**), подъем сегмента ST ($n=5$, 7%; **рис. 2, а**), а также малоспецифичные изменения зубцов Т ($n=29$, 38%), патологические зубцы Q/комплексы QS ($n=4$, 5%), признаки гипертрофии левого желудочка – ЛЖ ($n=14$, 18%), блокаду передней ветви левой ножки пучка Гиса ($n=13$, 17%), полную блокаду левой и правой ножек пучка Гиса (по 1 больному, 1%) и неполную блокаду правой ножки ($n=5$, 7%).

Проявления атриовентрикулярной блокады отмечены у 10 (14%) больных, из нарушений ритма чаще всего регистрировались наджелудочковые – экстрасистолы ($n=27$, 36%), пробежки тахикардии ($n=21$, 28%), мерцание ($n=21$, 28%) и трепетание предсердий ($n=8$, 11%), причем достоверная корреляция с размерами левого предсердия отмечена только для мерцательной аритмии. Желудочковые аритмии (экстрасистолы у 26, 34%, неустойчивая и устойчивая желудочковая тахикардия у 10/2, 13/3%) четко ассоциировались с выраженностью ХСН и степенью дисфункции миокарда (фракцией выброса – ФВ, размерами левых камер, признаками рестрикции, митральной и трикуспидальной регургитацией, легочной гипертензией). Связи аритмий с ла-

бораторными маркерами воспаления не отмечено, с объемом выпота в перикарде коррелировало только наличие желудочковой экстрасистолы.

ЭхоКГ-параметры в среднем близки к нормальным, однако их величины сильно варьировали в зависимости от нозологической природы перикардита – в первую очередь характера и степени поражения миокарда в рамках основного заболевания (ГКМП, миокардит, перенесенный инфаркт миокарда и пр.). В целом отмечена тенденция к снижению ФВ ЛЖ ($54 \pm 14\%$), увеличению левого предсердия – 60 (46; 97) мл. Корреляции с объемом выпота в перикарде и воспалительными изменениями в крови также нет.

Особенности диагностики и лечения отдельных нозологических форм перикардитов

Туберкулезный перикардит диагностирован у 10 (14,1%) больных, средний возраст $58,0 \pm 15,1$ (от 31 до 79) года, у 1 – в сочетании с ГКМП. Вирус-позитивных пациентов нет. В 60% случаев выпот >10 мм и в 50% – от 20 мм и более; в 70% выявлен фибрин (**рис. 2, в**), в 50% – признаки констрикции (что сопровождалось уменьшением объема выпота или его исчезновением; **рис. 2, д**). В одном случае медленное накопление большого количества жидкости приводило к развитию тампонады (неоднократно выполнялись пункции). Значительное утолщение листков перикарда по данным ЭхоКГ и МСКТ отмечено в 70%. Паратуберкулезный миокардит диагностирован у 1 больной.

В эндемичных по туберкулезу районах в разное время проживали 2 больных, туберкулезный анамнез отсутствовал у всех. Лихорадка и общевоспалительная активность в крови отмечены у 1/2 больных, ночные поты – у 2, острое начало – у 6; влажный кашель развился у 3 пациентов. Диаскин-тест отрицателен у 2 больных и сомнителен у 1 (2 из них ранее проводилась терапия малыми дозами стероидов), в остальных случаях расценен как положительный. При МСКТ легких изменения отмечены у всех (петрификаты в лимфоузлах, лимфоаденопатия, очаги Гона, «фиброз», очаги в легочной ткани, бронхолит, фиброателектаз), однако лишь в 1 случае можно с большой вероятностью думать о туберкулезе; двусторонний плевральный выпот выявлен у 3 больных, у 2 с признаками констрикции; в 1 случае развился артрит коленного сустава.

При исследовании перикардиального ($n=2$) и плеврального ($n=3$) пунктатов ни разу не выявлено МБТ методами ПЦР, люминисцентной микроскопии и с помощью интерфероновых теста, однако лимфоцитарный характер серозного экссудата (с количеством лимфоцитов 98–99%) отмечен во всех случаях. При исследовании мокроты и бронхоальвеолярной жидкости ($n=6$) МБТ выявлены биологическим методом у 2 больных. Диагноз верифицирован с помощью биопсии ВГЛУ и легкого ($n=1$; **рис. 3, а, см. на цветной вклейке**), плевры ($n=1$), надключичного лимфоузла ($n=1$) [6]. В результате определен диагноз туберкулезного перикардита поставлен 7 больным, у 3 он рассматривался как высоко вероятный. Туберкулостатическая терапия проводилась 7 больным, в том числе в сочетании с малыми дозами кортикостероидов – 2; 1 пациент отказался от дообследования, в 2 случаях фтизиатры по месту жительства не видели показаний к лечению. Терапия ex juvantibus подтвердила диагноз в 3 случаях. Декортикация плевры успешно выполнена 1 больному, перикардэктомия – 2. Средний срок наблюдения составил 12 (3,5; 19,5) мес, летальность – 20% (причины смерти пожилых больных – ХСН и рак легкого).

Инфекционно-иммунный (вирусно-иммунный и вируснегативный) перикардит диагностирован у 35 (46%) боль-

ных: острый/подострый – у 6 и хронический – 29. Сюда же следует отнести и 5 пациентов с ГКМП, которых мы рассмотрим особо. Средний возраст составил $50,1 \pm 14,2$ года (от 20 до 78). Вирус в миокарде выявлен у 1 из 3 больных, которым проведена биопсия миокарда, вирус Эпштейна–Барр в крови – еще у 5. Общность патогенеза перикардита у вирус-позитивных ($n=6$) и вирус-негативных ($n=29$) пациентов доказывают повышение титров антикардиальных антител у 89% больных и одновременное наличие клинических и инструментальных (сцинтиграфия, МРТ, МСКТ) признаков миокардита у 77%, независимо от наличия вирусов. При этом у 13 (37%) больных преобладали признаки миокардита, у 7 (20%) – перикардита, у 7 (20%) они протекали одинаково тяжело. В 1 случае диагностирован миоэпикардит на фоне аритмогенной дисплазии правого желудочка (рис. 2, з).

Выделены также следующие особенности инфекционно-иммунного перикардита: преобладание малого (52%) или умеренного (29%) выпота, нечастое выявление фибрина (18%) и признаков констрикции (1 случай) при среднем сроке наблюдения 8 (2; 30) мес; редкость потов (9%), лихорадка у 29% (преимущественно в дебюте), умеренные или выраженные воспалительные изменения в крови (61%), связь дебюта с респираторной инфекцией (54%), острое начало (69%), давность заболевания менее полугода (46%).

Пункцию перикарда удалось выполнить лишь у 2 больных, плевры – у 3. У значительной части пациентов симптоматика определялась миокардитом, который проявлялся в ХСН, дилатации ЛЖ со снижением его ФВ (менее 45% у 9 больных), аритмиями, инфарктоподобной клиникой либо микроваскулярной ишемией. Изолированный перикардит диагностирован у 8 (23%) больных, они в наибольшей степени отвечали традиционным представлениям о болезни и отличались наличием среднего и большого выпота почти в 2/3 случаев, развитием полисерозита – у 1/2. В 1 случае для исключения периодической болезни проведена ДНК-диагностика в гене *MEFV*. Фебрильная лихорадка и яркие воспалительные изменения в крови требовали исключения бактериальной этиологии процесса и проведения антибактериальной терапии, однако наилучший эффект давали кортикостероиды.

Стероиды составили основу лечения в данной нозологической группе: они назначены 57% больных в средней дозе 20 (20; 27,5) мг/сут в пересчете на преднизолон. У 9 пациентов они использованы в комбинации с гидроксихлорохином (Плаквенилом), у 7 – с азатиоприном [средняя доза 150 (75; 150) мг/сут], еще 7 проводилась монотерапия Плаквенилом (в 3 случаях вслед за колхицином, который суммарно получали 8 больных); терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) – лишь первый этап лечения у 9 из 10 больных. Во всех случаях достигнута элиминация вируса из крови (в результате терапии ган-/ацикловиром), уменьшение/полное исчезновение выпота; динамика миокардита могла быть менее выраженной; изолированный перикардит отличался более упорным течением. Три смерти связаны с ХСН, тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) и пневмонией.

Перикардит при системных иммунных заболеваниях диагностирован у 15 (20%) больных, средний возраст $50,3 \pm 18,7$ (26–85) года, в том числе у 3 – системной красной волчанкой, 2 – саркоидозом, по 1 – ревматоидным артритом, дерматомиозитом, аортоартериитом Такаясу, гранулематозом Вегенера, болезнями Хортона, Шегрена. В последних 3 случаях поражение сердца не связано с обострением основного заболевания. Особенности перикардита – преимущественно малый (40%) и средний (33%) объем выпота, низкая частота выявления фибрина (20%) и склонность к констрикции у 4 (3 потребовалась операция [7]). Лихорадка

и кашель отмечены в 47%, боли в груди – в 27%, лишь в 1 случае имелись поты; характерны острое появление симптомов (2/3), связь с инфекцией (47%).

Пункция перикарда у больной с гранулематозом Вегенера дала серозно-геморрагический экссудат, плевральная пункция у 2 не имела значения для диагноза. Системное заболевание впервые диагностировано нами у 10 больных, его морфологическая верификация получена у 5 (биопсия слюнной железы, ВГЛУ, подкожного жира, миокарда и перикарда). Признаки миокардита выявлены лишь в 1/2 случаев (рис. 3, б), вирусный геном в крови (вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус) – у 3, HBV-инфекция – у 1. Поражение сердца значительно усложнило нозологическую диагностику, у 3 больных (саркоидозом, волчанкой и ревматоидным артритом) оно вышло на первый план еще в дебюте болезни. Средний срок наблюдения составил 6 (2; 72) мес.

К этой группе нами отнесены также больные AL-амилоидозом и скелетной миопатией (экссудативно-констриктивный перикардит, который усугубил ХСН в рамках амилоидной кардиомиопатии), тромботической микроангиопатией (вероятно, вторичной) у пожилого больного полисерозитом и с тяжелой ХСН вследствие ишемии миокарда с некрозом, а также с ANCA-позитивным панкардитом Леффлера (перикардит с локальными спайками привел к скоплению жидкости за верхушкой правого желудочка и его существенной деформации, что стало одним из показаний к операции; рис. 3, б, в). Лейкокластический васкулит у ANCA-негативного больного диагностирован при биопсии перикарда (рис. 3, г, д), о миокардиальном васкулите говорили стенокардия и ишемическая депрессия сегмента ST на ЭКГ (рис. 2, в).

Комбинированная терапия стероидами и цитостатиками (азатиоприном, циклофосфаном, метотрексатом) проводилась 7 больным, монотерапия стероидами – еще 6 (вирус-позитивные – в сочетании с ацикловиром); по 1 пациенту получили плазмаферез и переливание плазмы, 2 выполнена перикардэктомия. Лечение эффективно: за исключением случаев констрикции, отмечено разрешение/значительное уменьшение выпота; 2 смерти связаны с прогрессирующей ХСН (амилоидоз) и ранее выявленным раком матки. У 2 больных диагностированы кисты перикарда, которые регрессировали в ходе терапии.

Перикардит, ассоциированный с ГКМП, диагностирован у 6 больных (8%, средний возраст $49,3 \pm 12,0$ года, ХСН II–III ФК у всех). Еще у 4 отмечена ассоциация с некомпактным миокардом ЛЖ. Лишь в 1 случае (туберкулезный перикардит у больной с обструктивной ГКМП, выявленный в конце беременности) можно предполагать случайность сочетания. У 5 больных перикардит носил инфекционно-иммунный характер (у 1 в крови и миокарде выявлены вирусы Эпштейна–Барр и герпеса 6-го типа) и ассоциировался с миокардитом. У 1 пациентки отмечена отягощенность семейного анамнеза по перикардиту в сочетании с ГКМП.

Большой выпот развился у больного с рестриктивным типом гемодинамики и мерцательной тахикардией; фибрин выявлен у 1/2, признаки констрикции – у 1/3 пациентов. Лихорадка и кашель отмечены лишь у больной туберкулезом, у остальных выпот появлялся латентно и протекал хронически, четкой связи с инфекцией нет ни у кого. Пункцию не удалось выполнить ни разу. Периодическое нарастание объема выпота могло быть обусловлено и нарастанием ХСН. Два пациента погибли после операции (в том числе трансплантации), выполненной им по жизненным показаниям по поводу ГКМП.

Перикардит, ассоциированный с ИБС, диагностирован у 3 (4%) больных, средний возраст $66,0 \pm 6,2$, срок наблюдения

22 (18; 60) мес. Во всех случаях проводились вмешательства по поводу ИБС (в том числе коронарное шунтирование, стентирование), однако в 1 случае повторные пункции (по поводу синдрома Дресслера) с нагноением в анамнезе лишь способствовали развитию псевдоаневризмы ЛЖ с кальцификацией перикарда (рис. 2, е, ж) и еще в одном выпот «случайно» выявлен одновременно с инфарктом и поддается стероидам с переходом на колхицин.

У 3-го пациента с шунтированием и последующей имплантацией биодеградируемых стентов «Absorb» длительно существующий выпот с осумкованием появился через 5 лет после операции – нельзя исключить этиологическую роль атипичной инфекции в его развитии; торакоскопически выполнена резекция перикарда. Выпот имел отграниченный характер у 2 больных, что доказывало его связь с локальными воспалительными и спаечными процессами в перикарде, большой объем – более 15–20 мм (в начале болезни) – у всех, фибрин при этом ни у кого не описан, однако признаки констрикции развились у 2.

Случаев хронического перикардита после инфаркта миокарда у больных, не подвергавшихся инвазивным манипуляциям на сердце, мы не наблюдали ни разу.

Перикардит после операций на сердце и РЧА в основном не включался в регистр, поскольку этиология его ясна, он развивался в ранние сроки после операции (обычно после 1 нед) во время пребывания больных в кардиохирургическом стационаре, где его и лечили. Однако в 1 случае (пациент 70 лет) перикардит с умеренным выпотом, субфебрильной лихорадкой, резкой слабостью и высокой воспалительной активностью стал поводом для обследования через 4 мес после протезирования аортального клапана с рестернотомией по поводу гемоперикарда (дополнительная антигенная стимуляция?). В результате исключения других причин перикардит расценен как рецидив (затяжное течение?) постперикардитомного полисерозита, который диагностирован сразу после операции и пролечен стероидами в течение 1 мес: в ряде случаев этого срока недостаточно; возобновление стероидной терапии в сочетании с колхицином дало быстрый эффект.

Лишь в 1 случае мы наблюдали клинически яркий сухой перикардит (с болями и подъемом сегмента ST) на 2-е сутки после РЧА по поводу атриовентрикулярной узловой тахикардии, быстро купированный с помощью НПВП. Предрасполагающими факторами могли встать повторные интервенционные вмешательства в анамнезе (имплантация электрокардиостимулятора, его удаление).

Перикардит при опухолях и после лучевой/химиотерапии диагностирован у 3 и 1 больного соответственно (суммарно 5%), средний возраст $42,4 \pm 13,3$ года. У одной из пациенток причиной перикардита стала неоперабельная опухоль сердца (предположительно, саркома). В 3 из 4 случаев первично лимфопролиферативное заболевание: массивная лимфома средостения у молодого человека, недифференцированная веретеноклеточная саркома перикарда через 18 лет после лимфогранулематоза с вовлечением легкого, плевры и перикарда, леченного хирургически, химио- и лучевой терапией, а также пострадиационный фибропластический перикардит через 22 года после лучевой и химиотерапии по поводу лимфогранулематоза.

В последнем случае выпот достигал 700–800 мл, назначение диуретиков и стероидов, а также попытки получить жидкость успеха не имели; несмотря на одновременное выявление некомпактного миокарда (рис. 2, и) и значимую систолическую дисфункцию (ФВ 22%), выполнена субтотальная перикардэктомия с субъективным улучшением и возрастанием ФВ до 35%; данных по поводу хилоперикарда

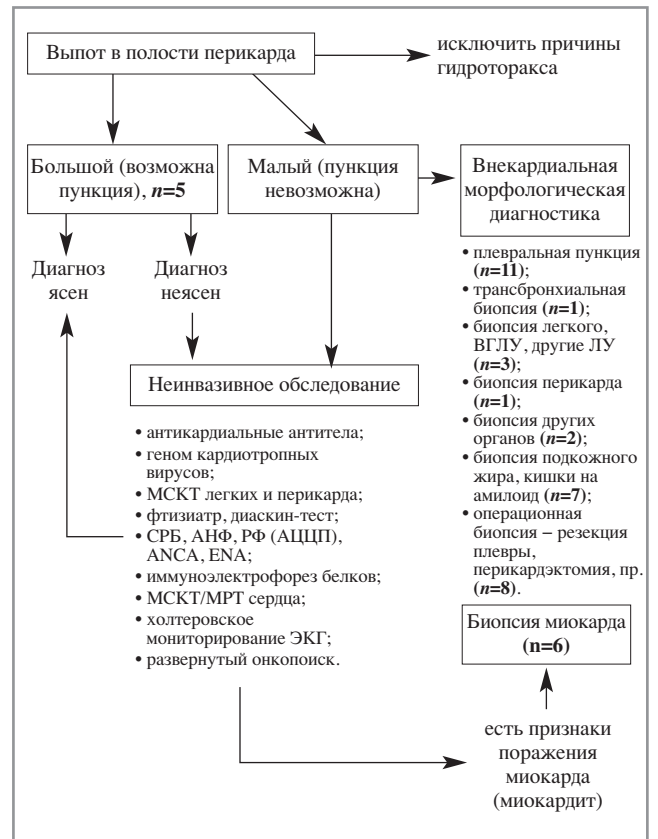


Рис. 4. Алгоритм нозологической диагностики перикардитов в терапевтической клинике (в скобках указано число больных, которым выполнено то или иное исследование в нашей клинике).

не получено, экссудат серозно-геморрагический, при морфологическом исследовании отмечен выраженный фиброз перикарда с остаточными признаками воспаления (рис. 3, е, ж). У остальных пациентов объем выпота средний и малый, фибрин не определялся, плевральный пунктат у двоих неспецифичен. Диагноз опухоли поставлен с помощью КТ/МРТ органов грудной клетки, заподозрен при ЭхоКГ. Больная с саркомой перикарда погибла через 1 мес после попытки оперативного лечения.

Алгоритм нозологической диагностики при перикардитах в терапевтической клинике (рис. 4). Анализ результатов нашей диагностики показывает ведущую роль морфологических методов исследования. При наличии большого выпота всегда должен рассматриваться вопрос (совместно с кардиохирургом) о выполнении диагностической (и одновременно лечебной) пункции перикарда с исследованием пунктата (биохимическим, бактериологическим, цитологическим, вирусологическим, на туберкулез методами ПЦР, люминисцентной микроскопии, на жир с окраской суданом III). Однако выполнение пункции перикарда оказалось возможным лишь у 7% наших больных; при наличии полисерозита не менее ценным может быть более доступное исследование плеврального выпота. Клеточный состав является одним из главных дифференциально-диагностических критериев, но в ряде случаев массивный выпот в перикарде оказался беден клетками и не дал ценной информации.

Кроме того, всегда должна оцениваться возможность применения других методов морфологической и цитологической диагностики – анализов мокроты (на МБТ трехкратно, с окра-

ской по Циллю–Нильсену), бронхиального смыва, трансбронхиальных биоптатов, доступных лимфоузлов, подкожного жира, слизистых кишки и десны на амилоид, других органов при подозрении на системные иммунные заболевания. При наличии внутригрудной лимфоаденопатии, осумкованного, констриктивного плеврита, подозрительных изменений в легких должен решаться вопрос о видеоассистированной торакоскопической биопсии. Тот же метод может использоваться для прицельной биопсии перикарда. У пациентов с признаками одновременного поражения миокарда более доступной и информативной может стать эндомиокардиальная биопсия. В случае оперативного вмешательства на сердце и легких всегда должен забираться материал для подробного морфологического исследования.

Параллельно выполняется спектр неинвазивных исследований, которые в обязательном порядке должны включать, вслед за ЭхоКГ и рентгенографией, диаскин-тест и консультацию фтизиатра, МСКТ/МРТ сердца и органов грудной клетки, определение воспалительных маркеров в крови (СРБ, фибриноген), электрофорез (при невозможности исключить амилоидоз – иммуноэлектрофорез), исследование крови на антикардиальные антитела, геном кардиотропных вирусов, спектр маркеров иммунных заболеваний, холтеровское мониторирование ЭКГ. При необходимости привлекаются гематолог, ревматолог и другие специалисты. Обязательным этапом диагностики неясных перикардитов является онкопоиск.

Результаты лечения и исходы у больных с перикардитами

Особенности лечения перикардитов определялись их этиологией и охарактеризованы выше. На **рис. 5 (см. на цветной вклейке)**, приведена частота назначения различных режимов базисной терапии, а также хирургического и неспецифического медикаментозного лечения. Основу лечения составили кортикостероиды [$n=39$, средняя доза 20 (20; 30) мг/сут в пересчете на преднизолон] в виде монотерапии или в комбинации с цитостатиками, наиболее часто с азатиоприном [$n=9$, средняя доза 150 (75; 150) мг/сут]. Из менее агрессивных базисных препаратов применялись Плаквенил ($n=23$, доза преимущественно 200 мг/сут) и колхицин 0,5–1 мг/сут ($n=13$).

Различные НПВП ($n=21$) в большинстве случаев назначались в качестве первой линии или в составе комбинированной терапии. Комбинации базисных препаратов (как одновременные, так и последовательные) назначены 36 больным. Туберкулостатики получали 9 больных, антибиотики – 22, противовирусные препараты – 14. Кроме того, применялись β -адреноблокаторы ($n=49$), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента ($n=38$), антагонисты минералокортикоидных рецепторов ($n=38$), петлевые диуретики ($n=38$), амиодарон ($n=21$), антикоагулянты ($n=18$), Аспирин ($n=14$).

Результаты лечения отслежены у 55 больных. Отличный эффект (исчезновение выпота, отсутствие рецидивов и констрикции) отмечен у 27 (49%) из них, стабильный эффект (сохранение небольшого количества жидкости в перикарде, отсутствие застойной ХСН, в том числе у больных с признаками констрикции) – у 18 (33%), отсутствие эффекта (сохранение выпота в прежнем объеме, ХСН, констрикция) – у 10 (18%), 8 из которых выполнена перикардэктомия или частичная резекция перикарда (6 – на открытом сердце, 2 – торакоскопически).

Констриктивный перикардит (вернее, перикардит с элементами констрикции) диагностирован у 14 (18%) больных, средний возраст $51,6 \pm 13,3$ года. Нозологически он представ-

лен туберкулезом ($n=5$, 36%), системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, панкардитом Леффлера ($n=3$, 21%), ассоциацией с ГКМП и ИБС (по 2 – 14% – больных), AL-амилоидозом, саркомой перикарда и хроническим инфекционно-иммунным перикардитом (по 1 – 7% – больному). Констрикция стала основным показанием к перикардэктомии ($n=5$), еще в 2 случаях операция выполнена по поводу массивного выпота вследствие постлучевого фиброза перикарда и в ходе торакоскопической биопсии.

Летальность составила 13,2% (10 больных); период до наступления смерти – 26 (11,5; 48,5) мес с начала наблюдения. Причины смерти – ХСН, операции на сердце по поводу ГКМП (миэктомия, трансплантация сердца), ТЭЛА, опухоли, в том числе саркома перикарда, субарахноидальное кровоизлияние. Лишь при саркоме поражение перикарда стало непосредственной причиной смерти, еще у 1 больной туберкулезный перикардит с массивным выпотом протекал многие годы (туберкулостатическая терапия не давала стойкого эффекта) и вносил вклад в формирование фатальной ХСН. Тем не менее отмечена корреляция летальных исходов с отсутствием положительного ответа перикардита на лечение, а также с выраженностью ХСН в целом (но не с ФВ ЛЖ) и отсутствием терапии β -адреноблокаторами.

Обсуждение

Полученные в относительно небольшом регистре данные говорят как о широком этиологическом спектре перикардитов в терапевтической клинике, так и о возможности поставить нозологический диагноз – и необходимости это делать – у абсолютного большинства больных (97%). Несмотря на редкое пока выполнение биопсии перикарда, те или методы морфологической и цитологической верификации диагноза использованы нами у 36% больных и стали наиболее прямым и результативным путем к диагнозу.

Большой интерес представляет сопоставление представленных результатов с данными европейских регистров. Наиболее крупный из них, марсельский, представлен в основном случаями острого перикардита ($n=933$), что и определило спектр его причин: в 17% – постперикардиотомный синдром, в 5% – инфекции, в 16% – предшествовавшие заболевания; в 55% случаев диагноз не установлен [3]. Те же цифры по частоте идиопатических форм (~50%) приводят авторы европейских рекомендаций 2015 г. [5], что вызвало принципиальные критические замечания автора предыдущих рекомендаций В. Maisch из Марбурга: по его убеждению, эта цифра недопустимо высока и определяется лишь недостаточным использованием биопсии перикарда [8]. В его собственном (марбургском) регистре применение биопсии у всех больных позволило свести долю идиопатических форм к нулю [1].

Наиболее частой нозологической формой в марбургском регистре оказался так называемый реактивный лимфоцитарный перикардит (35%), что согласуется с нашими данными: острый и хронический инфекционно-иммунный перикардит диагностирован нами у 39% больных. Не вызывает сомнений, что речь в обоих регистрах идет об одной и той же форме – терминология В. Maisch напрямую обусловлена 100% выполнением биопсии перикарда, в то время как наше, предложенное по аналогии с миокардитом обозначение данной формы перикардита в большей степени отражает его этиологию и патогенез. В литературе имеются также данные в пользу аутовоспалительной природы «идиопатического» рецидивирующего перикардита, которые сближают его с перикардитом в рамках периодической болезни: у 6%

больных выявлены мутации в гене TNFRSF1A, кодирующем рецептор фактора некроза опухолей α ; при этом отмечены низкая эффективность колхицина и высокая – кортикостероидов [9].

Мы убеждены, что значительная доля так называемых идиопатических (иначе – неспецифических) перикардитов относится к подгруппе инфекционно-иммунных. Если биопсия перикарда (и возможность диагностики именно лимфоцитарного перикардита) действительно пока малодоступна, то постановка диагноза инфекционно-иммунного перикардита является посильной задачей для любого терапевтического отделения: она требует обязательного исключения других («специфических») форм, верификации нередкого в таких случаях сопутствующего миокардита (с оценкой уровня антикардиальных антител в крови, проведением МРТ сердца, в идеале – с биопсией миокарда) и, по возможности, доказательств лимфоцитарного состава перикардальной/плевральной жидкости (при наличии развернутого полисерозита).

Доля вирусного перикардита, диагностированного с помощью биопсии перикарда (Марбург), составила 12%, верифицированного при исследовании крови/миокарда (наши данные) – 8% (изолированные вирусные формы) или 15% (все вирус-позитивные случаи, в том числе саркоидоз, системные заболевания, ассоциация с ГКМП). Интересно, что вирусный геном обнаружен в перикарде у 16% больных опухолевым перикардитом и 12% – с ятрогенным/травматическим; при этом спектр вирусов очень сходен (парвовирус В19, вирусы Эпштейна–Барр, герпеса 6-го типа, гриппа, гепатита С), с цитомегаловирусом (только при опухолях) [10]. Это может объясняться иммуносупрессией вследствие самой опухоли либо ее химиотерапии и ставит вопрос о том, что первично в генезе такого перикардита – опухоль или вирус? Вероятно, это сочетание причин. Случаи перикардитов смешанной этиологии несомненны у ряда наших больных, и они требуют комплексного подхода к лечению.

Результаты представленного исследования говорят о том, что вирусный и инфекционно-иммунный перикардит (при котором исключить персистенцию вирусов в мио-/перикарде мы у пациентов без биопсии не можем) имеют много общего и представляют собой по сути одну нозологическую форму. Тем не менее существуют и случаи чисто реактивного, иммунного перикардита, не всегда связанные с инфекцией – в их патогенезе, безусловно, преобладают аутоиммунные (аутовоспалительные?) механизмы. Клинически такой перикардит чаще протекает изолированно (без миокардита), отличается высокой иммунной и воспалительной активностью, лихорадкой, большим объемом выпота в перикарде и нередко – плевральных полостях, высокой эффективностью кортикостероидов и у части наших больных – колхицина, при отсутствии эффекта от НПВП и антибиотиков.

Наиболее существенные расхождения наших и европейских данных касаются частоты туберкулеза – он «потонул» в 2% бактериальных перикардитов среди 259 больных из Марбурга [1], в то время как у нас его доля составила 14%. То же касается и причин констриктивного перикардита – 36% случаев у наших больных и лишь 3–6% – европейских (5-е место после идиопатического или вирусного, постперикардитомного, постлучевого, перикардита в рамках системных болезней [5]). Такие различия объяснимы совершенно разной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу в России и Европе и требуют несколько иных подходов к диагностике и лечению: в частности, у наших больных может быть оправдана терапия *ex juvantibus*, не рекомендуемая европейскими экспертами.

Заслуживают подробного обсуждения, невозможного в рамках данной статьи, и другие виды перикардитов – в частности, при системных иммунных болезнях. Особой и редкой формой является перикардит у больных с ГКМП – в его основе лежат, вероятно, повышенная тропность вирусов к генетически неполноценному миокарду и предрасположенность последнего к воспалению. В литературе встречаются описания лишь отдельных случаев как вирусного, так и туберкулезного перикардита в сочетании с ГКМП [11–13]. Возможно, дело в высокой частоте самой ГКМП. Однако мы наблюдали перикардит и при некомпактном миокарде ($n=4$), в основе которого также нередко лежат мутации саркомерных генов.

Все наши случаи перикардита, ассоциированного с ИБС, выходили за рамки синдрома повреждения перикарда и подтверждают необходимость расширенного поиска и в банальных ситуациях. При РЧА типично возникновение перикардита непосредственно после процедуры, причем введение стероидов существенно снижает его риск [14]. Однако случаи отсроченного на 1–4 нед, до 4 мес, перикардита после подобных вмешательств подтверждают роль аутоиммунных реакций [15]. Небольшое количество онкологических больных в нашем регистре может быть связано с преобладанием у них некардиологической симптоматики и относительно легкой диагностикой опухолей при МСКТ. В качестве механизмов перикардита, помимо контактного воспаления, могут выступать сдавление путей оттока жидкости ВГЛУ, аутоиммунные паранеопластические реакции.

Что касается лечения, ведущая роль стероидов и их комбинации с цитостатиками, а также значительная доля туберкулоstaticов в базисной терапии у наших больных вытекают из их нозологической сущности. Положительный эффект медикаментозного лечения у 82% больных доказывает оптимальность такого подхода в нашей когорте больных. Необходимо особо подчеркнуть, что абсолютное большинство в этой когорте (до 87%) составили пациенты с хроническим, длительным течением перикардита, к которому предложенные в 2015 г. алгоритмы лечения не вполне применимы, поскольку они касаются главным образом случаев острого и рецидивирующего перикардита. Критерием остроты течения авторы считают повышение уровня СРБ, на обнаружении которого базируются показания к лечению и его выбор. У значительной части наших больных отсутствовал этот критерий активности воспаления, однако выявлялись антикардиальные антитела и другие маркеры иммунного, далеко не всегда острого воспаления.

В европейских рекомендациях 2015 г. приводится схема лечения острого перикардита, в которой к первой линии отнесены НПВП и колхицин, лишь затем следуют стероиды и анакинра [5]. Однако исследования, на которых основаны эти ограниченные рекомендации, единичны: так, в 2014 г. на 120 больных доказана способность колхицина достоверно снижать частоту рецидивов острого перикардита [16]; наличие вирусов не учитывали. Чуть позже в эксперименте на мышцах с Коксаки-вирусным миокардитом колхицин оказал летальное действие на животных, в том числе вследствие аггравации миокардита [17]. Как отметили защитники колхицина, доза препарата в эксперименте в сотню раз превышала дозу у людей (2 мг/кг и 0,5/1 мг/сут) [18]; однако вопрос о пользе колхицина и механизмах его действия при инфекционно-иммунных миоперикардитах остается открытым.

Специально спланированные современные исследования по оценке эффективности не столько противовоспалительной, сколько медикаментозной иммуносупрессивной терапии при хронических формах перикардитов с иммунным патогене-

незом нам неизвестны. Изученные в данной работе результаты проспективного наблюдения за больными с хроническими формами иммунных перикардитов говорят об успешном применении Плаквенила при инфекционно-иммунном перикардите умеренной степени активности (без лихорадки и общевоспалительных изменений в крови) и требуют не только дальнейшего наблюдения и анализа, но и проведения сравнительных исследований.

Заключение

При тщательном обследовании природа перикардита может быть с той или иной степенью вероятности установлена у большинства больных, что позволяет проводить его лечение. Выполнение диагностической пункции перикарда оказалось возможным у абсолютного меньшинства больных (6%), в связи с чем существенно возрастает роль иных методов цитологической (мокрота, плевральная жидкость) и морфологической (ВГЛУ, легкие, миокард, перикард и пр.)

диагностики. Преобладающими формами перикардита стали туберкулезный, инфекционно-иммунный и перикардит в рамках системных болезней (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, васкулиты, саркоидоз и пр.). Для инфекционно-иммунных миоэпери/перимиокардитов наиболее характерно наличие малого выпота без склонности к констрикции. Большой выпот и констриктивный перикардит всегда требуют исключения туберкулеза. Туберкулезный перикардит может протекать в разных формах (большой, малый выпот, констрикция), все иммунологические тесты могут быть отрицательными, включая исследование пунктата перикарда. Стероиды остаются первой линией терапии при большинстве вариантов перикардита. Гидроксихлорохин, а также колхицин могут с успехом использоваться при инфекционно-иммунном перикардите умеренной и низкой степени активности, а также в качестве длительной поддерживающей терапии после отмены кортикостероидов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Maisch B, Rupp H, Ristic A, Pankuweit S. Pericardioscopy and epical and pericardial biopsy – a new window to the heart improving etiological diagnoses and permitting targeted intrapericardial therapy. *Heart Fail Rev.* 2013;18(3):317–28. doi: 10.1007/s10741-013-9382-y
2. Айвазян С.А., Медведев А.П., Косоногов А.Я., Сидоров М.А. Опыт применения перикардиоскопии для диагностики и лечения заболеваний перикарда. *Мед. альманах.* 2011;6:236–7 [Aivazyan SA, Medvedev AP, Kosonogov AY, Sidorov MA. The experience of the usage of pericardioscopy for diagnostics and treatment of diseases of pericardium. *Medizinskij al'manakh.* 2011;6:236–7 (In Russ.)].
3. Gouriet F, Levy PY, Casalta JP, et al. Etiology of Pericarditis in a Prospective Cohort of 1162 Cases. *Am J Med.* 2015;128(7):784.e1–8. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.040
4. Демин А.А., Дробышева В.П. Болезни перикарда. *Рос. кардиологический журн.* 2016;1:90–8 [Dyomin AA, Drobysheva VP. Pericardium diseases. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;1:90–8 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-1-90-98
5. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2015;36(42):2921–64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318
6. Благова О.В., Алиева И.Н., Недоступ А.В. и др. Экссудативно-констриктивный туберкулезный перикардит в сочетании с артритом в практике кардиолога: торакоскопическая биопсия как путь к диагнозу и лечению. *Терапевтический архив.* 2018;90(9):81–7 [Blagova OV, Alijeva IN, Nedostup AV, et al. Exudative-constrictive tuberculous pericarditis in combination with arthritis in cardiologist practice: thoracoscopic biopsy as a diagnosis and treatment method. *Therapeutic Archive.* 2018;90(9):81–7. (In Russ.)] doi: 10.26442/terarkh201890981-87
7. Благова О.В., Царегородцев Д.А., Недоступ А.В. и др. Распространенный констриктивный полисерозит тяжелого течения у больного ревматоидным артритом. *Терапевтический архив.* 2010;82(6):56–61 [Blagova OV, Tsaregorodtsev DA, Nedostup AV, et al. Severe disseminated constrictive polyserositis in a patient with rheumatoid arthritis. *Therapeutic Archive.* 2010;82(6):56–61 (In Russ.)].
8. Maisch B; European Society of Cardiology. Progress or regress or both? ESC guidelines on pericardial diseases 2015. *Herz.* 2015;40(8):1061–9. doi: 10.1007/s00059-015-4395-z
9. Maestroni S, Di Corato PR, Cumetti D, et al. Recurrent pericarditis: autoimmune or autoinflammatory? *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):60–5. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.023
10. Pankuweit S, Stein A, Karatolios K, et al. Viral genomes in the pericardial fluid and in peri- and epicardial biopsies from a German cohort of patients with large to moderate pericardial effusions. *Heart Fail Rev.* 2013;18(3):329–36. doi: 10.1007/s10741-013-9375-x
11. Новиков Ю.И., Али Шах Миан Саид, Стулова М.А. О связи гипертрофической кардиомиопатии с вирусными и идиопатическими миоэпикардитами. *Клиническая медицина.* 2000;9:15–21 [Novikov IuI, Mian Said ASH, Stulova MA. Hypertrophic cardiomyopathy and viral, idiopathic myopericarditis. *Klin. Med.* 2000;78(9):15–21 (In Russ.)]
12. Okayama S, Soeda T, Seno A, et al. Rare concurrence of apical hypertrophic cardiomyopathy and effusive constrictive pericarditis. *Open Cardiovasc Med J.* 2011;5:99–102. doi: 10.2174/1874192401105010099
13. Witt CM, Eleid MF, Nishimura RA. Diagnosis of constrictive pericarditis obscured by hypertrophic cardiomyopathy: Back to basics. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015; 86(3):536–9. doi: 10.1002/ccd.25873
14. Dyrda K, Piers SR, van Huls van Taxis CF, et al. Influence of steroid therapy on the incidence of pericarditis and atrial fibrillation after percutaneous epicardial mapping and ablation for ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(4):671–6. doi: 10.1161/CIRCEP.113.001148
15. Sedaghat-Hamedani F, Zitron E, Kayvanpour E, et al. Post cardiac injury syndrome after initially uncomplicated CRT-D implantation: a case report and a systematic review. *Clin Res Cardiol.* 2014; 103(10):781–9. doi: 10.1007/s00392-014-0716-0
16. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2014; 383(9936):2232–7. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62709-9
17. Smilde BJ, Woudstra L, Fong Hing G, et al. Colchicine aggravates coxsackievirus B3 infection in mice. *Int J Cardiol.* 2016;216:58–65. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.144
18. Maestroni S, Imazio M, Valenti A, et al. Is colchicine really harmful in viral myocarditis? *Int J Cardiol.* 2017;229:42. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.031

Поступила 03.03.2018

Выявление потенциальных биомаркеров дисфункции почек при артериальной гипертензии у лиц 25–45 лет

Н.А. Ковалькова, А.Д. Худякова, Е.В. Каштанова, Я.В. Полонская, Л.В. Шербакова, Ю.И. Рагино

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», Новосибирск, Россия

Резюме

Цель. Оценить значимость симметричного диметиларгинина (СДМА), уромодулина, ретинолсвязывающего белка 4 (РСБ-4), трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) в качестве потенциальных биомаркеров дисфункции почек у лиц 25–45 лет с артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. В исследование включены 147 человек. АГ регистрировали при артериальном давлении (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст., дисфункцию почек – при скорости клубочковой фильтрации (СКФ)_{CKD-EPI} < 90 мл/мин/1,73 см². Сформированы 4 группы: 1-я – лица с АГ и СКФ < 90 мл/мин/1,73 см²; 2-я – с АГ и СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 см²; 3-я – с АД $< 140/90$ мм рт. ст. и СКФ < 90 мл/мин/1,73 см²; 4-я – с АД $< 140/90$ мм рт. ст. и СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 см². Группы сопоставимы по полу, возрасту, числу респондентов. У всех лиц в сыворотке крови исследованы уровни креатинина, СДМА, уромодулина, РСБ-4, TGF- $\beta 1$, ИАП-1.

Результаты. Максимальные значения СДМА определялись в 1 и 3-й группах (1,30 и 1,36 мкмоль/л). В 1-й группе выявлена ассоциация между СДМА и СКФ ($r = -0,324$; $p = 0,048$). В этой же группе зарегистрированы минимальные значения уромодулина, в 4-й – максимальные (164,86 и 188,90 нг/мл; $p = 0,921$). Уровень РСБ-4 оказался наибольшим в 1-й группе, наименьшим – в 4-й (88,64 и 80,05 мкг/мл; $p = 0,011$). Выявлена ассоциация РСБ-4 с СДМА в 3-й группе ($r = 0,400$; $p = 0,017$), 4-й группе ($r = 0,403$; $p = 0,018$). Уровень TGF- $\beta 1$ оказался в 1,5 раза выше в 1-й группе, чем в 3-й (23,16 и 15,99 мкг/мл; $p = 0,026$), связь TGF- $\beta 1$ со СКФ в 1-й группе имела обратную направленность ($r = -0,452$; $p = 0,005$). Изучение аналогичных показателей ИАП-1 не обнаружило его взаимосвязей с дисфункцией почек при АГ.

Заключение. Результаты выполненного исследования позволяют рассматривать СДМА, РСБ-4, TGF- $\beta 1$ в качестве потенциальных биомаркеров дисфункции почек при АГ у лиц 25–45 лет.

Ключевые слова: функция почек, артериальная гипертензия, биомаркеры.

Для цитирования: Ковалькова Н.А., Худякова А.Д., Каштанова Е.В. и др. Выявление потенциальных биомаркеров дисфункции почек при артериальной гипертензии у лиц 25–45 лет. Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 19–24. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200436

Detection of kidney dysfunction potential biomarkers with hypertension in the persons of 25–45 years

N.A. Kovalkova, A.D. Khudyakova, E.V. Kashtanova, Ya.V. Polonskaya, L.V. Shcherbakova, Yu.I. Ragino

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Aim. To assess the significance of symmetrical dimethylarginine (SDMA), uromodulin, retinol-binding protein 4 (RSB-4), transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) as kidney dysfunction potential biomarkers persons with hypertension in persons 25–45 years old.

Materials and methods. The study included 147 people. Hypertension was recorded with blood pressure (BP) $\geq 140/90$ mm Hg, renal dysfunction – with GFR_{CKD-EPI} < 90 ml/min/1.73 cm². Four groups were formed: 1 – individuals with hypertension and GFR < 90 ml/min/1.73 cm²; 2 – with hypertension and GFR ≥ 90 ml/min/1.73 cm²; 3 – with BP $< 140/90$ mm Hg and GFR < 90 ml/min/1.73 cm²; 4 – with BP $< 140/90$ mm Hg and GFR ≥ 90 ml/min/1.73 cm². The groups were comparable by gender, age, and number of respondents. Creatinine, SDMA, uromodulin, RSB-4, TGF- $\beta 1$, PAI-1 levels were examined in all individuals in the serum.

Results. The maximum values of SDMA were determined in the 1st and 3rd groups (1.30 and 1.36 $\mu\text{mol/l}$). In the 1st group, an association was found between SDMA and GFR ($r = -0.324$; $p = 0.048$). In the 1st group, the minimum values of uromodulin were recorded, in the 4th group – the maximum values (164.86 and 188.90 ng/ml; at the same time $p = 0.921$). The level of RSB-4 was the highest in the 1st group, the lowest – in the 4th group (88.64 and 80.05 $\mu\text{g/ml}$; $p = 0.011$). The association of RSB-4 with SDMA in the 3rd group ($r = 0.400$; $p = 0.017$), the 4th group ($r = 0.403$; $p = 0.018$) was detected. The level of TGF- $\beta 1$ was 1.5 times higher in the 1st group than in the 3rd (23.16 and 15.99 $\mu\text{g/ml}$; $p = 0.026$), the association of TGF- $\beta 1$ with GFR in the 1st group had the opposite direction ($r = -0.452$; $p = 0.005$). The study of similar indicators of PAI-1 did not reveal its relationship with renal dysfunction in hypertension.

Conclusion. The results of the study made it possible to consider SDMA, RSB-4, TGF- $\beta 1$ as potential biomarkers of renal dysfunction in hypertension in persons 25–45 years old.

Keywords: kidney function, hypertension, biomarkers.

For citation: Kovalkova N.A., Khudyakova A.D., Kashtanova E.V., et al. Detection of kidney dysfunction potential biomarkers with hypertension in the persons of 25–45 years. Therapeutic Archive. 2020; 92 (12): 19–24. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200436

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АО – абдоминальное ожирение
ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена-1
ИМТ – индекс массы тела
ОТ – окружность талии

РСБ-4 – ретинолсвязывающий белок 4
СД – сахарный диабет
СДМА – симметричный диметиларгинин
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ХБП – хроническая болезнь почек
TGF- $\beta 1$ – трансформирующий фактор роста $\beta 1$

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) на сегодняшний день остается самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы, являясь ведущим фактором риска развития ишемической болезни сердца, инсульта, сердечной недостаточности, поражения почек [1].

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что именно сердечно-сосудистые факторы риска ключевые с точки зрения формирования предрасположенности к стойкому ухудшению функции почек. Доказано, что АГ любой степени может приводить к развитию почечной недостаточности. Во многих исследованиях показана связь между тяжестью, длительностью АГ и частотой развития хронической болезни почек (ХБП). При этом повышение систолического артериального давления (АД) на 10 мм рт. ст. ассоциировалось с увеличением риска развития ХБП на 6% [2].

К одним из основных маркеров повреждения почек относят снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), микроальбуминурию. Однако в основном они отражают поражение гломерулярного аппарата, что происходит на более поздних стадиях повреждения почки [3]. Особое значение приобретает поиск биомаркеров почечного повреждения, способных выявлять начальные изменения почечной ткани. Изложенное позволяет считать актуальным выявление потенциальных биомаркеров дисфункции почек при АГ у лиц трудоспособного возраста.

Цель исследования – оценить значимость симметричного диметиларгинина (СДМА), ретинолсвязывающего белка 4 (РСБ-4), ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), уромодулина в качестве потенциальных биомаркеров дисфункции почек при АГ у лиц 25–45 лет.

Материалы и методы

Исследование проведено по государственному заданию в рамках бюджетной темы №0324-2018-0001, №0259-2019-0006, одобрено этическим комитетом. В исследование включены 147 человек, сформированы 4 группы: 1-я – лица с АГ и СКФ < 90 мл/мин/1,73 см²; 2-я – с АГ и СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 см²; 3-я – с АД < 140/90 мм рт. ст. и СКФ < 90 мл/мин/1,73 см²; 4-я – с АД < 140/90 мм рт. ст. и СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 см². Группы сопоставимы по полу, возрасту (табл. 1). От всех лиц получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных.

Всем пациентам проводилась антропометрия: рост, масса тела, окружность талии (ОТ). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

Сведения об авторах:

Худякова Алена Дмитриевна – аспирант лаб. клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний. ORCID: 0000-0001-5397-0498

Кашианова Елена Владимировна – д.б.н., ст. науч. сотр. лаб. клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний. ORCID: 0000-0003-2268-4186

Полонская Яна Владимировна – д.б.н., ст. науч. сотр. лаб. клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний. ORCID: 0000-0002-3538-0280

Шербакова Лилия Валерьевна – ст. науч. сотр. лаб. клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний. ORCID: 0000-0001-9270-9188

Разио Юлия Игоревна – чл.-кор. РАН, д.м.н., врио руководителя. ORCID: 0000-0002-4936-8362

Ожирение регистрировали при ИМТ ≥ 30 кг/м², абдоминальное ожирение (АО) – при ОТ ≥ 94 см у мужчин и при ОТ ≥ 80 см у женщин. Наличие сахарного диабета (СД) определяли согласно клинико-анамнестическим данным.

У всех пациентов однократно забирали кровь из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Глюкозу сыворотки крови, креатинина крови и мочевой кислоты измеряли энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов Termofisher (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия). Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови осуществлялся по формуле:

$$\text{глюкоза плазмы (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}.$$

Расчет СКФ согласно национальным рекомендациям KDIGO 2012 г. производился по формуле CKD-EPI, в которой учитываются раса, пол, возраст, креатинин сыворотки. Снижение СКФ регистрировалось при СКФ < 90 мл/мин/1,73 см², нормальная СКФ – при СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 см². АГ регистрировали при АД ≥ 140/90 мм рт. ст. (Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, 2013), нормальное АД – при АД < 140/90 мм рт. ст. Микроальбуминурия у обследуемых не определялась. У всех лиц в сыворотке крови исследованы уровни СДМА, уромодулина, РСБ-4, TGF- β , ИАП-1 с использованием стандартных тест-систем ELISAs на анализаторе Multiscan EX (Финляндия).

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета программ SPSS (версия 11.0). Полученные данные в таблицах и тексте представлены как абсолютные и относительные величины – n (%), а также как $(M \pm m)$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего, SD – стандартное отклонение; Me [25; 75], где Me – медиана, 25 и 75 – 1 и 3-й квартили. Использовались методы сравнения выборок (U-критерий Манна–Уитни при сравнении Медиан, t-критерий Стьюдента при сравнении средних значений). При сравнении выборок с условно нормальными и повышенными значениями использовали критерий χ^2 . Оценка ассоциаций признаков оценивалась с помощью корреляционного анализа (Стьюдента). За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты

В качестве потенциальных биомаркеров дисфункции почек при АГ в нашем исследовании приняты СДМА, РСБ-4, ИАП-1, TGF- $\beta 1$, уромодулин. В каждой из четырех сформированных (на основании наличия АГ и снижения СКФ) групп изучены средние значения исследуемых потенциальных биомаркеров, СКФ, АД, ИМТ, ОТ, глюкозы плазмы крови, мочевой кислоты, число лиц с ожирением, в том числе с АО, СД (см. табл. 1).

Как видно из табл. 1, максимальные значения СДМА определялись в 1 и 3-й группах (группы со снижением СКФ). Минимальные значения уромодулина зарегистрированы в 1-й группе, максимальные – в 4-й. При этом уровень РСБ-4

Контактная информация:

Ковалькова Наталья Алексеевна – к.м.н., ст. науч. сотр. лаб. клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний. Тел.: +7(383)373-10-74; +7(913)722-19-85; e-mail: terap2000@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5368-1899

Таблица 1. Характеристики обследованных по группам

	1-я группа, АГ и СКФ<90	2-я группа, АГ и СКФ≥90	3-я группа, АД<140/90 и СКФ<90	4-я группа, АД<140/90 и СКФ≥90	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{1-4}
<i>Число (n), средний возраст (M±SD) обследованных</i>							
Мужчины	18	19	17	16	0,817	0,817	0,720
Возраст, лет	42,09±3,49	40,31±3,68	39,68±3,59	40,07±4,17	0,140	0,053	0,125
Женщины	19	18	20	18	0,817	0,817	0,904
Возраст, лет	41,25±3,93	42,37±2,46	42,28±3,30	41,76±2,59	0,303	0,381	0,620
Оба пола	37	37	37	36	–	–	–
Возраст, лет	41,66±3,70	41,31±3,27	41,09±3,63	40,93±3,52	0,672	0,506	0,125
<i>Средние значения (Me [25;75]) изучаемых биомаркеров, СКФ, АД, ИМТ, ОТ, глюкозы плазмы крови</i>							
СДМА, мкмоль/л	1,30 [1,08; 2,01]	1,19 [0,93; 1,45]	1,36 [0,84; 1,80]	1,24 [1,00; 1,90]	0,141	0,375	0,463
Уромодулин, нг/мл	164,86 [130,32; 230,76]	175,19 [112,66; 216,57]	175,44 [150,32; 203,01]	188,90 [94,08; 315,87]	0,693	0,513	0,921
РСБ-4, мкг/мл	88,64* [80,95; 107,05]	87,07 [80,59; 94,36]	85,17 [77,02; 90,53]	80,05 [72,02; 88,96]	0,321	0,039	0,011
ИАП-1, нг/мл	162,99 [136,25; 180,61]	163,09 [132,03; 179,77]	150,71 [131,36; 175,62]	162,04 [133,11; 186,57]	0,774	0,285	0,902
TGF-β1, мкг/мл	23,16** [13,65; 40,14]	16,98 [9,02; 36,24]	15,99 [8,33; 25,64]	21,43 [12,42; 39,16]	0,328	0,026	0,851
СКФ, мл/мин/1,73 см ³	82,70 [77,47; 88,12]	101,47 [93,48; 107,91]	84,07 [77,45; 88,51]	105,75 [98,58; 108,89]	<0,0001	0,608	<0,0001
Систолическое АД, мм рт. ст.	139,00 [130,25; 146,75]	141,50 [133,75; 148,00]	118,00 [112,50; 12,25]	119,50 [112,63; 126,50]	0,405	<0,0001	<0,0001
Диастолическое АД, мм рт. ст.	93,50 [90,50; 100,00]	95,00 [91,25; 101,00]	79,00 [73,25; 83,75]	77,75 [69,38; 82,88]	0,442	<0,0001	<0,0001
ИМТ, кг/м ²	28,86 [25,81; 31,95]	28,04 [23,80; 32,29]	25,16 [23,22; 28,79]	25,91 [23,07; 29,55]	0,713	0,008	0,040
ОТ, см	93,00 [87,00; 102,80]	92,80 [83,00; 103,00]	85,20 [78,90; 93,00]	88,00 [79,13; 98,90]	0,774	0,002	0,053
Глюкоза, ммоль/л	6,04 [5,51; 6,67]	6,15 [5,73; 6,46]	5,62 [5,29; 6,04]	5,52 [5,19; 6,15]	0,475	0,005	0,018
Мочевая кислота, мкмоль/л	382,00 [333,00; 456,50]	368,50 [307,00; 423,50]	341,00 [266,00; 405,50]	348,50 [281,25; 389,50]	0,390	0,054	0,040
<i>Число лиц (n) с ожирением, АО, СД</i>							
Ожирение	14	13	6	8	0,900	0,040	0,150
АО	26	22	16	19	0,333	0,022	0,129
СД	3	3	0	1	1,000	0,081	0,320

Примечание. p – достоверность различий (средних значений/количества) соответствующего параметра между группами, глюкоза – глюкоза плазмы крови натощак, n – абсолютное число наблюдений, *достоверно более высокие средние значения РСБ-4 среди лиц из 1-й группы (лица с АГ и сниженной СКФ) по отношению к аналогичному показателю среди лиц из 3 и 4-й групп; **достоверно более высокие средние значения TGF-β1 среди лиц из 1-й группы (лица с АГ и сниженной СКФ) по отношению к аналогичному показателю среди лиц из 3-й группы.

оказался достоверно выше в 1-й группе по отношению к 3 и 4-й группам. Значения ИАП-1 и TGF-β1 оказались близкими в 1 и 4-й группах, при этом достигнута достоверность различий между средними значениями TGF-β1 1 и 3-й групп (значения TGF-β1 оказались выше в 1,5 раза в 1-й группе, чем в 3-й). Значения ИМТ, ОТ, глюкозы плазмы крови,

мочевой кислоты и число лиц с ожирением, в том числе с АО, СД, оказались наибольшими в 1 и 2-й группах (группы с наличием АГ).

Далее изучены корреляционные связи СДМА, РСБ-4, ИАП-1, TGF-β1, уромодулина со СКФ в каждой из выделенных групп (табл. 2).

Таблица 2. Корреляционные связи изучаемых биомаркеров со СКФ (мл/мин/1,73 см²) по группам

Маркеры	1-я группа, АГ и СКФ<90	2-я группа, АГ и СКФ≥90	3-я группа, АД<140/90 и СКФ<90	4-я группа, АД<140/90 и СКФ≥90
СДМА, мкмоль/л	$r=-0,324$ $p=0,048$	$r=0,084$ $p=0,621$	$r=0,043$ $p=0,800$	$r=-0,171$ $p=0,318$
Уромодулин, нг/мл	$r=-0,022$ $p=0,898$	$r=-0,099$ $p=0,560$	$r=-0,003$ $p=0,985$	$r=-0,061$ $p=0,725$
РСБ-4, мкг/мл	$r=-0,015$ $p=0,929$	$r=0,071$ $p=0,677$	$r=0,107$ $p=0,541$	$r=-0,052$ $p=0,770$
ИАП-1, нг/мл	$r=0,270$ $p=0,112$	$r=-0,234$ $p=0,164$	$r=-0,81$ $p=0,645$	$r=-0,264$ $p=0,132$
TGF-β1, нг/мл	$r=-0,452$ $p=0,005$	$r=-0,211$ $p=0,211$	$r=0,043$ $p=0,801$	$r=-0,514$ $p=0,001$

Примечание. p – достоверность различий.

Из табл. 2 следует, что в 1-й группе определялась достоверная корреляционная связь СДМА и СКФ. Зарегистрирована отрицательная корреляционная связь TGF-β1 с СКФ в 1 и 4-й группах.

Помимо этого выявлена достоверная корреляционная связь между РСБ-4 и СДМА в 3-й ($r=0,400$; $p=0,017$) и 4-й группе ($r=0,403$; $p=0,018$), в 1-й группе определялась тенденция ($r=0,289$; $p=0,088$).

Обсуждение результатов

Число пациентов, страдающих АГ и нуждающихся в экстракорпоральных методах заместительной почечной терапии, увеличивается с каждым годом. Так, в США и странах Западной Европы АГ занимает 2-е место среди причин терминальной почечной недостаточности после СД [4]. Даже среди молодых лиц АГ (потенциальный фактор риска дисфункции почек) является широко распространенной патологией [5].

СКФ – один из способов оценки выделительной функции почки и считается во всем мире наиболее точным расчетным показателем почечной функции. Критерием снижения функции почек является уровень СКФ, находящийся ниже нормальных значений, т.е. ниже 90 мл/мин/1,73 м² [6]. Данные исследований показывают, что СКФ снижается при многих структурных повреждениях почек. Повреждение почек может затрагивать многие компоненты: паренхиму, сосуды, собирательную систему почек. О наличии повреждения почек судят на основании исследования маркеров повреждения, так как они могут указать на локализацию повреждения почек, а в сочетании с клиническими данными – и на причину заболевания [4]. Нами исследованы одни из наиболее перспективных, по данным зарубежной научной литературы, биомаркеров, отражающих функцию почек: СДМА, уромодулин, РСБ-4, TGF-β, ИАП-1.

СДМА – производное аминокислоты L-аргинина в процессе метилирования. СДМА экскретируется почками, поэтому его уровень в сыворотке крови отражает фильтрационную функцию почек. В одном из исследований повышенный уровень СДМА наблюдался при нарушении

функции почек и указывал на риск развития сердечно-сосудистой патологии, а также смерти, связанной с почечной недостаточностью [7]. В метаанализе 18 клинических исследований с участием 2136 пациентов определена достоверная корреляционная связь концентрации СДМА с референс-методом определения СКФ по клиренсу инулина [8]. У пациентов с начальными стадиями почечной патологии всех возрастных групп установлена повышенная концентрация СДМА, которая имела достоверную связь со СКФ [9]. Исследование D. Fliser и соавт. показало взаимосвязь между уровнем креатинина сыворотки крови, СКФ и СДМА [10]. Результаты, полученные в нашем исследовании, согласовывались с полученными ранее данными зарубежных исследований: наибольшие значения СДМА зарегистрированы в группах со сниженной СКФ (1 и 3-я), выявлена достоверная отрицательная связь между СДМА и СКФ в группе лиц с АГ и сниженной СКФ (1-я группа). При этом достоверность различий средних значений СДМА между группами не достигнута, поэтому мы можем констатировать лишь тенденцию (см. табл. 1).

Уромодулин (белок Тамма–Хорсфалла) – специфический почечный протеин, синтезирующийся исключительно в эпителиальных клетках толстого восходящего отдела петли Генле и начального отдела дистального извитого канальца. В последние годы возрос интерес к изучению концентрации уромодулина в сыворотке крови: показано, что концентрация уромодулина в сыворотке прямо ассоциировалась со СКФ, средним АД и обратно – с выраженностью атрофии канальцев, сывороточной концентрацией креатинина [11]. Более того, оказалось, что величина сывороточного уромодулина может являться более ранним и чувствительным маркером хронической почечной дисфункции, чем некоторые другие общепризнанные показатели (например, цистатин С) [12, 13]. Тем не менее проблемы использования сывороточного уромодулина в качестве маркера состояния почек остаются нерешенными. В нашем исследовании наибольшие значения уромодулина зарегистрированы в группе с нормальными АД и СКФ (4-я группа), наименьшие – в группе лиц с АГ и сниженной СКФ (1-я группа), во 2 и 3-й группах уровни уромодулина занимали промежуточные значения (см. табл. 1). Полученные результаты согласовывались

вались с литературными данными, при этом достоверность различий не достигнута.

РСБ-4 – низкомолекулярный белок липокалин, который служит основным переносчиком и депо витамина А в крови, адаптирующим организм к колебаниям поступления ретинола с пищей. Т. Bobbert и соавт. выявили, что увеличение концентрации РСБ-4 в сыворотке крови связано с резистентностью к инсулину, развитием СД 2-го типа, ожирением, дислипидемией и АГ, обнаружили обратную ассоциацию СКФ и уровня РСБ-4 в плазме крови. Авторы пришли к выводу, что концентрация РСБ-4 в плазме крови человека может быть использована в качестве маркера нефропатии и сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Также в ряде исследований регистрировался повышенный уровень РСБ-4 у пациентов с ХБП [15, 16]. Согласно нашим данным (см. табл. 1) уровень РСБ-4 оказался достоверно выше в группе лиц с АГ и сниженной СКФ (1-я группа), чем в группе с нормальными АД и СКФ (4-я группа) и в группе с нормальным АД и сниженной СКФ (3-я группа). Более того, уровень РСБ положительно ассоциировался с уровнем СДМА, маркером, имеющим большую доказательную базу в отношении его использования для выявления дисфункции почек.

ИАП-1 – белок острой фазы, его концентрация в крови возрастает вместе с увеличением содержания ИЛ-1. S. Malgorzewicz и соавт. получили данные о значимом увеличении уровня ИАП-1 у больных с начальными стадиями снижения СКФ и дальнейшее повышение ИАП-1 по мере снижения СКФ [17]. В ходе нашего исследования не получено данных, позволяющих рекомендовать ИАП-1 в качестве маркера дисфункции почек при АГ. Так, в 1, 2 и 4-й группах средние значения ИАП-1 оказались близкими (см. табл. 1), наименьшие значения ИАП-1 зарегистрированы в 3-й группе (АД<140/90 и СКФ<90).

TGF-β принадлежит к семейству димерных полипептидов, которые широко распространены в тканях и синтезируются многими типами клеток. TGF-β1 также принимает участие в патогенезе гломерулярных заболеваний, таких как

диабетическая нефропатия и гломерулосклероз. Исследование, выполненное R. Scaglione и соавт., определило связь циркулирующего TGF-β1 с ИМТ, АД, уровнем экскреции альбумина с мочой у больных АГ. Авторы пришли к выводу, что повышение уровня TGF-β1 может считаться патофизиологическим механизмом прогрессирования дисфункции почек у больных АГ [18]. В другом исследовании доказана связь сывороточного TGF-β1 с активностью ренина в плазме наряду с повышением АД, микроальбуминурией [19]. В нашем исследовании средние значения TGF-β1 в 1-й группе (АГ и СКФ<90) достоверно выше, чем в 3-й группе (АД<140/90 и СКФ<90), определена достоверная отрицательная корреляционная связь между TGF-β1 и СКФ в 1 и 4-й группах (см. табл. 1, 2).

Значения ИМТ, ОТ, глюкозы плазмы крови, мочевой кислоты и число лиц с ожирением, в том числе с АО, СД, оказались наибольшими в группах с наличием АГ – в 1 и 2-й группах (см. табл. 1).

Известно, что ожирение, в том числе АО, инсулинорезистентность/СД 2-го типа, гиперурикемия, ускоряют развитие нефропатии при АГ и могут оказывать влияние на концентрацию изучаемых потенциальных биомаркеров. При этом проведенный многофакторный регрессионный анализ не продемонстрировал достоверного влияния указанных состояний на концентрацию анализируемых веществ, вероятнее всего, в связи с возрастным диапазоном обследованных лиц, небольшим количеством наблюдений.

Заключение

Результаты выполненного исследования позволяют рассматривать СДМА, РСБ-4, TGF-β1 в качестве потенциальных биомаркеров дисфункции почек при АГ у лиц 25–45 лет. При этом для получения большей доказательной базы требуется проведение дальнейших исследований, в том числе с расширением объема выборки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;10:4-12 [Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiia*. 2014;10:4-12 (In Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2014.10.4-12
2. Фролов Д.С., Шустов С.Б., Барсуков А.В. и др. Вторичная нефропатия при артериальной гипертензии. *Лечение и профилактика*. 2015;3(15):39-45 [Frolov DS, Shustov SB, Barsukov AV, et al. The secondary nephropathy under arterial hypertension. *Treatment and prevention*. 2015;3(15):39-45 (In Russ.)].
3. Singer E, Markó L, Paragas N, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiologica (Oxf)*. 2013;4:63-72. doi: 10.1111/apha.12054
4. Konrad M, Andrassy. Comments on "KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease". *Kidney Int*. 2013;3(84):622-3. doi: 10.1038/ki.2013.243
5. Ковалькова Н.А., Рагино Ю.И., Худякова А.Д. и др. Уровни артериального давления и распространенность артериальной гипертензии в популяции жителей Центрального региона Сибири в возрасте 25–45 лет. *Кардиология*. 2019;59(2):32-7 [Kovalkova NA, Ragino YI, Hudyakova AD, et al. Blood Pressure Levels and Prevalence of Arterial Hypertension in the Population of Residents of the Central Region of Siberia Aged 25–45 Years. *Kardiologiia*. 2019;59(2):32-7 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2019.2.10228
6. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(1):89-115 [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology*. 2012;16(1):89-115 (In Russ.)]. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115
7. Schepers E, Barreto DV, Liabeuf S, et al. Symmetric Dimethylarginine as a Proinflammatory Agent in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2374-83. doi: 10.2215/CJN.01720211
8. Kielstein JT, Salpeter SR, Bode-Boeger SM, et al. Symmetric dimethylarginine as endogenous marker of renal function – a meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2006;21(9):2446-51. doi: 10.1093/ndt/gfl292
9. Thongboonkerd V. Study of diabetic nephropathy in the proteomic era. *Contrib Nephrol*. 2011;170:172-83.
10. Fliser D, Kronenberg F, Kielstein JT, et al. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: The mild to moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2456-61. doi: 10.1681/ASN.2005020179

11. Смирнов А.В., Хасун М., Каюков И.Г. и др. Уромодулин и выраженность тубулоинтерстициальных повреждений у пациентов с нефропатиями. *Нефрология*. 2015;19(2):49-54 [Smirnov AV, Hasun M, Kayukov IG, et al. Uromodulin and severity of tubulointerstitial lesions in patients with nephropathies. *Nefrologiya*. 2015;19(2):49-54 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890641-47
12. Steubl D, Block M, Herbst H, et al. Plasma uromodulin correlates with kidney function and identifies early stages in chronic kidney disease patients. *Medicine*. 2016;95:3011. doi: 10.1097/MD.0000000000003011
13. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA, et al. Serum uromodulin – a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(2):284-95. doi: 10.1093/ndt/gfw422
14. Bobbert T, Raila J, Schwarz F, et al. Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness. *Atherosclerosis*. 2010;213:549-51. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.063
15. Henze A, Frey SK, Raila J, et al. Alterations of retinol-binding protein 4 species in patients with different stages of chronic kidney disease and their relation to lipid parameters. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;393(1):79-83. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.01.082
16. Frey SK, Nagl B, Henze A, et al. Isoforms of retinol binding protein 4 (RBP4) are increased in chronic diseases of the kidney but not of the liver. *Lipids Health Dis*. 2008;7:29. doi: 10.1186/1476-511X-7-29
17. Malgorzewicz S, Skrzypczak-Jankun E, Jankun J. Plasminogen activator inhibitor-1 in kidney pathology. *Int J Mol Med*. 2013;31:503-10. doi: 10.1111/jcmm
18. Scaglione R, Argano C, Chiara T, et al. Central obesity and hypertensive renal disease: association between higher levels of BMI, circulating transforming growth factor beta1 and urinary albumin excretion. *Blood Press*. 2003;12(5-6):269-76. doi: 10.1080/08037050310016484
19. Suthanthiran M, Gerber LM, Schwartz JE, et al. Circulating transforming growth factor-b1 levels and the risk for kidney disease in African Americans. *Kidney Int*. 2009;7:72-80. doi: 10.1038/ki.2009.66

Поступила 18.03.2019

Ассоциация полиморфизма гена матричной протеиназы *rs3025058* с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

С.Ю. Никулина¹, В.А. Шульман¹, А.А. Чернова^{1,2}, С.В. Прокопенко¹, Д.А. Никулин^{1,3}, И.М. Платунова², С.С. Третьякова¹, А.А. Семенчуков¹, О.В. Мариловцева¹, И.И. Лебедева¹, В.Н. Максимов⁴, А.А. Гуражева⁴

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

²КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона», Красноярск, Россия;

³ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, Красноярск, Россия;

⁴Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», Новосибирск, Россия

Резюме

Цель. Изучить ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма *rs3025058* (5a/6a) с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и факторами риска ее развития, являющихся представителями восточносибирской популяции.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 260 пациентов с ОНМК (возраст [57,0; 51,0–62,0]) и 272 пациента контрольной группы (возраст [55,0; 51,0–62,0]). Среди пациентов, перенесших ОНМК, 157 мужчин и 103 женщины. Контрольная группа включала 170 мужчин и 102 женщины. Обследование основной группы включало: сбор жалоб, анамнез, клинический осмотр, компьютерную томографию головного мозга, электрокардиографию, эхокардиоскопию, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий (БЦА), суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, анализ свертывающей системы крови. У пациентов основной группы присутствовали следующая сердечно-сосудистая патология и факторы риска: артериальная гипертензия, пароксизмальные наджелудочковые тахикардии, дислипидемия, атеросклероз БЦА, нарушения системы гемостаза. Контрольная группа обследована в рамках международного проекта HAPIEE. Молекулярно-генетическое исследование проводили методом ПЦР в реальном времени. Статистическая обработка материала выполнялась с применением набора прикладных программ Statistica for Windows 7.0, Excel и SPSS 22.

Результаты. В результате исследования установлены статистически значимые ассоциации между генотипом 5a/5a и аллелем 5a и ОНМК в общей группе пациентов, а также в подгруппе мужчин, подгруппах пациентов с атеросклерозом БЦА и дислипидемией. В подгруппе пациентов с нарушением ритма сердца статистически значимые результаты получены только для аллеля 5a, а в подгруппе женщин с ОНМК, подгруппах пациентов с артериальной гипертензией и гиперкоагуляцией значимых ассоциаций полиморфизма *rs3025058* (5a/6a) с ОНМК не выявлено.

Заключение. Генотип 5a/5a и аллель 5a однонуклеотидного полиморфизма *rs3025058* (5a/6a) повышают риск развития ОНМК у лиц восточносибирской популяции, в том числе при наличии таких факторов риска, как атеросклероз БЦА и дислипидемия.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, наджелудочковая тахикардия, артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз, гемостаз, *rs3025058*.

Для цитирования: Никулина С.Ю., Шульман В.А., Чернова А.А. и др. Ассоциация полиморфизма гена матричной протеиназы *rs3025058* с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 25–30. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200437

Association of *rs3025058* polymorphism with the development of stroke in patients with cardiovascular pathology

S.Yu. Nikulina¹, V.A. Shulman¹, A.A. Chernova^{1,2}, S.V. Prokopenko¹, D.A. Nikulin^{1,3}, I.M. Platonova², S.S. Tretyakova¹, A.A. Semenchukov¹, O.V. Marilovtseva¹, I.I. Lebedeva¹, V.N. Maksimov⁴, A.A. Gurazheva⁴

¹Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital №20, Krasnoyarsk, Russia;

³Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia;

⁴Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Aim. To study the association of single-nucleotide polymorphism *rs3025058* (5a/6a) with the development of stroke in patients of the East Siberian population with cardiovascular pathology and risk factors for its development.

Materials and methods. The study involved 260 patients with stroke (age [57.0; 51.0–62.0]) and 272 patients of the control group (age [55.0; 51.0–62.0]). Among the patients who underwent stroke, 157 men and 103 women. The control group included 170 men and 102 women. The examination of the main group included: collection of complaints, anamnesis, clinical examination, computed tomography of the brain, electrocardiography, echocardiography, ultrasound duplex scanning of the extracranial brachiocephalic arteries, 24-hour monitoring of blood pressure and heart rate, analysis of the blood coagulation system. The patients of the main group had the following cardiovascular pathology and risk factors: arterial hypertension, paroxysmal supraventricular tachycardias, dyslipidemia, atherosclerosis of extracranial brachiocephalic arteries, disorders of the hemostasis system. The control group was examined within the framework of the international project HAPIEE. Molecular genetic research was carried out by real-time PCR. Statistical processing of the material was carried out using the Statistica for Windows 7.0, Excel and SPSS 22 application software.

Results. The study established statistically significant associations between the 5a/5a genotype and the 5a allele and stroke in the general group of patients, as well as in the subgroup of men, subgroups of patients with extracranial brachiocephalic arteries atherosclerosis and dyslipidemia. In the subgroup of patients with cardiac arrhythmias, statistically significant results were obtained only for allele 5a, and in

the subgroup of women with stroke, subgroups of patients with arterial hypertension and hypercoagulation, no significant associations of *rs3025058* (5a/6a) polymorphism with stroke were found.

Conclusion. Genotype 5a/5a and allele 5a of the single-nucleotide polymorphism *rs3025058* (5a/6a) increase the risk of stroke in individuals from the East Siberian population, including those in the presence of such risk factors as extracranial brachiocephalic arteries atherosclerosis and dyslipidemia.

Keywords: stroke, supraventricular tachycardia, arterial hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, hemostasis, *rs3025058*.

For citation: Nikulina S.Yu., Shulman V.A., Chernova A.A., et al. Association of *rs3025058* polymorphism with the development of stroke in patients with cardiovascular pathology. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (12): 25–30. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200437

АГ – артериальная гипертензия
БЦА – брахиоцефальная артерия
ВТЭ – венозная тромбоэмболия
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИИ – ишемический инсульт

ИМ – инфаркт миокарда
НРС – нарушение ритма сердца
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОНП – однонуклеотидный полиморфизм
ОШ – отношение шансов
ПЦР – полимеразная цепная реакция

Введение

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) *rs3025058* (5a/6a) расположен на 11-й хромосоме в локусе гена *MMP3*. Ген *MMP3* кодирует один из белков семейства матриксных металлопротеиназ, участвующий в физиологических и патологических процессах ремоделирования тканей. Матриксные металлопротеиназы участвуют в развитии атеросклероза, разрыве бляшек и ассоциированы с инфарктом миокарда (ИМ) [1].

Сведения об авторах:

Никулина Светлана Юрьевна – д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», и.о. ректора, проректор по учебной работе. ORCID: 0000-0002-6968-7627

Шульман Владимир Абрамович – д.м.н., проф. каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», председатель Красноярского отделения Всероссийского научного общества кардиологов. ORCID: 0000-0002-1968-3476

Чернова Анна Александровна – д.м.н., доц. каф. внутренних болезней №1, ст. науч. сотр. Российско-итальянской лаб. медицинской генетики НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», врач функциональной диагностики КГБУЗ «КМКБ №20 им. И.С. Берзона». ORCID: 0000-0003-2977-1792

Прокотченко Семен Владимирович – д.м.н., проф., зав. каф. нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID 0000-0002-4778-2586

Никулин Дмитрий Александрович – к.м.н., ассистент каф. нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», врач-терапевт ФГБУ ФСНКЦ. ORCID 0000-0003-1591-035X

Платунова Ирина Михайловна – к.м.н., врач-невролог КГБУЗ «КМКБ №20 им. И.С. Берзона». ORCID 0000-0002-7688-3079

Семенчуков Алексей Алексеевич – науч. сотр. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ст. преподаватель каф. биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0003-4750-8680

Мариловцева Ольга Валерьевна – к.м.н., лаборант Российско-итальянской лаб. медицинской генетики НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID 0000-0002-1323-2367

Лебедева Илона Игоревна – лаборант Российско-итальянской лаб. медицинской генетики НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID 0000-0003-2581-0539

Максимов Владимир Николаевич – д.м.н., проф., зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТГМ – филиал ИЦиГ СО РАН. ORCID 0000-0002-3157-7019

Гуражева Анна Александровна – мл. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТГМ – филиал ИЦиГ СО РАН. ORCID 0000-0003-1547-624X

S. Abilleira и соавт. (2006 г.) представили систематический обзор и метаанализ, объединяющий 7 ранее опубликованных исследований гена *MMP3*. Результаты подтверждают связь полиморфизма *MMP3 rs3025058* (5a/6a) с острым ИМ (отношение шансов – ОШ 1,26, 95% доверительный интервал – ДИ 1,1–1,4; $p < 0,001$), что свидетельствует о его роли в разрыве атеросклеротической бляшки [1].

W. Koch и соавт. (Германия, 2010) провели исследование гаплотипов полиморфизмов гена *MMP3* и метаанализ для изучения связи ОНП *MMP3* с развитием ишемической болезни сердца (ИБС). В исследование включены 3657 пациентов с ИМ и 1211 лиц контрольной группы, метаанализ объединил данные 15 исследований (10 061 случай ИБС, 8048 контролей). Частоты исследуемых генотипов значительно не отличались у пациентов с ИМ, ИБС и в контрольной группе. Умеренные тенденции к снижению риска возникновения ИБС наблюдались у носителей 5A-аллелей европейского происхождения (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,76–1,00) и повышению риска ИБС у носителей 5A-аллелей из Восточной Азии (ОШ 1,33; 95% ДИ 0,94–1,90) [2].

A. Sakowicz и соавт. (Польша, 2013) провели исследование 17 полиморфизмов в 15 генах у 271 пациента с ИМ в возрасте до 45 лет и 141 пациента контрольной группы. Анализ генетических полиморфизмов выполнен с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Авторами установлено, что полиморфизм 5A/6A *MMP3* ассоциирован с выраженным стенозом коронарных артерий (более 75%), но не с ИМ [3].

Литературные данные свидетельствуют о роли *rs3025058* (5a/6a) в развитии не только ИБС, но и другой сердечно-сосудистой патологии.

R. Zee и соавт. (США, 2009) исследовали образцы ДНК 43 пациентов с рецидивирующей венозной тромбоэмболией (ВТЭ) и 396 пациентов без рецидива ВТЭ в течение 2,1 года. Из 86 прогенотипированных полиморфизмов 3, в том числе и *MMP3 rs3025058* (5a/6a), связаны с повышенным риском рецидивирующей ВТЭ [4].

D. Morris и соавт. (Австралия, 2014) провели исследование связи ОНП семейств генов *MMP* и *TIMP* с развитием аневризмы брюшной аорты. Из баз данных MEDLINE и

Контактная информация:

Третьякова Светлана Сергеевна – к.м.н., лаборант Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0003-0529-3001

EMBASE 21 авторами для метаанализа отобраны 13 исследований, оценивающих 58 ОНП в 10 различных генах семейств *MMP* и *TIMP*. Размер выборки составил 141–2191 пациент с аневризмой брюшной аорты и 340–2013 лиц контрольной группы. Только для полиморфизма *MMP3* rs3025058 выявлена ассоциация с аневризмой брюшной аорты (1258 пациентов основной группы и 1406 пациентов контрольной группы; ОШ 1,48, 95% ДИ 1,23–1,78; $p=3,95 \times 10^{-5}$) [5].

Атеросклеротические процессы, гиперкоагуляция и системное воспаление являются звеньями патогенеза не только ИМ, но и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), в связи с чем ОНП rs3025058 (5a/6a) гена *MMP3* представляет интерес в качестве кандидатного гена инсульта.

Х. Wang и соавт. (Китай, 2009) выполнен метаанализ ОНП 64 кандидатных генов ишемического инсульта (ИИ) у 3550 пациентов с ИИ и 6560 здоровых пациентов из 6 случай–контролируемых исследований, проведенных в США, Европе и Китае. Частоты генотипов rs3025058 (5a/6a) в основной и контрольной группе статистически значимо не отличались [6].

Ассоциации полиморфизмов *MMP3* с ИИ изучены А. Ма и соавт. (2013 г.) в популяции Китая. В исследовании приняли участие 289 пациентов с ИИ и 175 пациентов контрольной группы, генотипирование проводили методом ПЦР и секвенированием. Результаты показали, что носители аллеля 5A (5A5A+5A6A) rs3025058 в 1,72 раза более подвержены развитию ИИ по сравнению с носителями аллелей 6A6A (ОШ 1,72, 95% ДИ 1,10–2,69; $p=0,017$) [7].

Данные опубликованных исследований указывают на то, что роль rs3025058 (5a/6a) может отличаться в различных популяциях. Ассоциация указанного полиморфизма с ОНМК подтверждена только в китайской популяции. Кроме того, отсутствуют данные о сердечно-сосудистой патологии, присутствующей у пациентов до возникновения ОНМК.

Цель исследования – изучить ассоциацию ОНП rs556621 (G>T) с развитием ОНМК у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и факторами риска ее развития, являющихся представителями восточносибирской популяции.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 260 пациентов с ОНМК (основная группа) и 272 пациента контрольной группы. Все лица, участвующие в исследовании, подписывали информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (протокол №29 от 18.01.2011). Возраст лиц основной группы составил от 32 до 69 лет [57,0; 51,0–62,0], возраст пациентов контрольной группы – от 37 до 68 лет [55,0; 51,0–62,0]. Среди пациентов, перенесших ОНМК, 157 мужчин (возраст [56,5; 51,0–62,0]) и 103 женщины (возраст [57,0; 51,0–62,0]). Контрольная группа включала 170 мужчин (возраст [55,0; 51,0–62,0]) и 102 женщины (возраст [55,0; 51,0–62,0]).

Пациенты основной группы находились на стационарном лечении и обследовании в КГБУЗ «КМКБ №20 им. И.С. Берзона». Обследование лиц основной группы включало: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, компьютерную томографию головного мозга, электрокардиографию, эхокардиоскопию, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий (БЦА), суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, анализ свертывающей системы крови. Клинико-инструментальное обследование пациентов основной группы направлено на верификацию диагно-

ноза, выявление сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска развития ОНМК. У 199 пациентов (123 мужчины и 76 женщин) основной группы наблюдался ИИ, у 51 пациента (28 мужчин и 23 женщины) диагностирован геморрагический инсульт, у 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины) выявлен смешанный тип ОНМК. Из 260 пациентов у 19 (13 мужчин и 6 женщин) имел место повторный ОНМК. Никто из обследуемых пациентов не имел клинических, анамнестических и инструментальных данных, свидетельствующих о наличии ИБС. Наиболее часто встречающейся сердечно-сосудистой патологией, предшествующей ОНМК, являлась артериальная гипертензия – АГ (249 человек, из них 153 мужчины и 96 женщин). Нарушения ритма сердца (НРС) по типу пароксизмальных наджелудочковых тахикардий, в том числе фибрилляции предсердий, выявлены у 31 пациента (20 мужчин и 11 женщин). Среди факторов риска ОНМК в обследуемой группе пациентов наблюдались: дислипидемия (159 пациентов, из них 95 мужчин и 64 женщины), атеросклероз БЦА (160 пациентов, из них 94 мужчины и 66 женщин), нарушения системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции (90 пациентов, из них 53 мужчины и 37 женщин), 28 пациентов (19 мужчин и 9 женщин) имели отягощенный наследственный анамнез по ОНМК.

Контрольная группа представлена популяционной выборкой жителей Новосибирска, обследованных в рамках международного проекта HAPIEE [8]. Обследование лиц контрольной группы включало: анкетирование (социально-экономические условия жизни, хронические заболевания, уровень физической активности, состояние психического здоровья), антропометрию (рост, масса тела, объем талии, бедер), опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), измерение артериального давления, оценку липидного профиля, опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), электрокардиографию покоя в 12 отведениях, исследование респираторных и когнитивных функций. В группе контроля АГ имела место у 177 пациентов, из них 98 мужчин и 79 женщин. Другие сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска их развития на момент обследования в контрольной группе отсутствовали.

Молекулярно-генетическое исследование лиц основной и контрольной групп проводили в ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН Новосибирска методом ПЦР в реальном времени.

Статистическая обработка материала осуществлялась с применением набора прикладных программ Statistica for Windows 7.0, Excel и SPSS 22. При выполнении статистического анализа полученного материала использовался типовой порядок проведения статистических процедур, при этом способы статистической обработки использованы в соответствии с характером учетных признаков и числа групп сравнения. Точный критерий Фишера применялся в том случае, когда желаемые частоты имели значение менее 5. Относительный риск вероятности заболевания по конкретному аллелю или генотипу рассчитывался как ОШ. Показатель критического уровня значимости (p) при проведении проверки статистических гипотез обозначался равным 0,05 [9, 10].

Соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов исследуемых генов, теоретически ожидаемого по равновесию Харди–Вайнберга, проверяли с использованием критерия χ^2 . Вычисления проводили с помощью калькулятора для расчета статистики в исследованиях «случай–контроль» на сайте «Ген Эксперт» (Россия, <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>).

Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs3025058 (5a/6a) среди пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы

Генотипы и аллели	Пациенты с ОНМК (n=255)			Контроль (n=272)			p
	абс.	%	m	абс.	%	m	
Генотипы							
5a/5a	66	25,9	5,38	44	16,2	4,38	0,006
5a/6a	120	47,1	6,13	141	51,8	5,94	
6a/6a	69	27,1	5,45	87	32,0	5,54	
Аллели							
5a	252	49,4	4,34	229	42,1	4,15	0,02
6a	258	50,6	4,34	315	57,9	4,15	
ОШ 5a/6a, 95% ДИ ОШ	1,34; 1,05–1,71						
Суммарные аллели							
5a/5a	66	25,9	5,38	44	16,2	4,38	0,006
5a/6a+6a/6a	189	74,1	5,38	228	83,8	4,38	
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,81; 1,18–2,77						
6a/6a	69	27,1	5,45	87	32,0	5,54	0,23
5a/5a+5a/6a	186	72,9	5,45	185	68	5,54	

Примечание. p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Результаты

Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs3025058 (5a/6a) среди пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы представлено в **таблице**. Установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа 5a/5a и аллеля 5a среди пациентов с ОНМК по сравнению с контрольной группой. В отношении генотипов 5a/6a и 6a/6a статистически значимых различий не выявлено (**см. таблицу**).

В подгруппе мужчин с ОНМК распределение генотипов и аллелей соответствует распределению в основной группе пациентов с ОНМК. Генотип 5a/5a статистически значимо чаще встречался в подгруппе мужчин с ОНМК ($24,8\% \pm 6,85$) по сравнению с контролем ($15,9\% \pm 5,49$; ОШ 1,75, 95% ДИ 1,009–3,04; $p=0,045$). Частоты генотипа 5a/6a примерно одинаковы в подгруппе мужчин с ОНМК ($46,4\% \pm 7,90$) и контрольной группе мужчин ($51,2\% \pm 7,51$; $p=0,39$). В отношении генотипа 6a/6a статистически значимых результатов также не получено. Частота генотипа 6a/6a в подгруппе мужчин с ОНМК составила $28,8\% \pm 7,17$, в контрольной группе мужчин – $32,9\% \pm 7,07$ ($p=0,42$); **рис. 1**. Аллель 5a среди мужчин с ОНМК встречался с частотой $48,0\% \pm 5,6$, в группе контроля – с частотой $41,5\% \pm 5,24$. Аллель 6a выявлен у $52,0\% \pm 5,6$ мужчин с ОНМК и $58,5\% \pm 5,24$ мужчин контрольной группы ($p=0,09$).

В подгруппе женщин при сравнении частот генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма статистически значимых различий в сравнении с контролем не выявлено. Среди женщин с ОНМК генотип 5a/5a встречался с частотой $27,5\% \pm 8,66$, генотип 5a/6a – с частотой $48,0\% \pm 9,70$, генотип 6a/6a – с частотой $24,5\% \pm 8,35$. В контрольной группе женщин частота генотипа 5a/5a составила $16,7\% \pm 7,23$ ($p=0,06$), частота генотипа 5a/6a – $52,9\% \pm 9,69$ ($p=0,48$), частота генотипа 6a/6a – $30,4\% \pm 8,93$ ($p=0,35$). Аллель 5a незначительно чаще встречался среди женщин с ОНМК ($51,5\% \pm 6,86$), чем среди женщин контрольной группы ($45,4\% \pm 7,01$; $p=0,22$). Частота аллеля 6a в подгруппе женщин с ОНМК –

$48,5\% \pm 6,86$, в контрольной подгруппе женщин – $54,6\% \pm 7,01$.

Нами проанализированы частоты генотипов и аллелей ОНП rs3025058 (5a/6a (C>T) в подгруппах пациентов, перенесших ОНМК, с различной сердечно-сосудистой патологией и факторами риска.

В подгруппе пациентов с АГ, перенесших ОНМК, наблюдалась тенденция к увеличению числа носителей генотипа 5a/5a ($25,8\% \pm 5,9$) по сравнению с группой контроля пациентов без АГ и ОНМК ($16,8\% \pm 7,53$), однако результаты статистически незначимы ($p=0,08$). Частоты генотипов 5a/6a примерно одинаковы в сравниваемых подгруппах: $48,0\% \pm 6,27$ среди пациентов с АГ и ОНМК, $50,5\% \pm 10,05$ в группе контроля ($p=0,67$). Генотип 6a/6a несколько реже встречался среди пациентов с АГ ($26,2\% \pm 5,52$) и ОНМК, чем в контрольной группе ($32,6\% \pm 9,43$; $p=0,238$). Частота аллеля 5a в группе пациентов с АГ и ОНМК составила $49,8\% \pm 4,44$, в группе контроля – $42,1\% \pm 7,02$, частота аллеля 6a: $50,2\% \pm 4,44$ – среди больных АГ и ОНМК, $57,9\% \pm 7,02$ – среди здоровых лиц ($p=0,07$).

Частоты генотипов полиморфизма rs3025058 (5a/6a) среди пациентов с НРС, перенесших ОНМК, распределились следующим образом: генотип 5a/5a – $30,0\% \pm 16,4$, генотип 5a/6a – $53,3\% \pm 17,86$, генотип 6a/6a – $16,7\% \pm 13,34$. Частоты генотипов ОНП rs3025058 (5a/6a) в группе контроля представлены в **таблице**. В подгруппе пациентов с НРС и ОНМК наблюдались преобладание числа носителей генотипа 5a/5a и снижение числа носителей генотипа 6a/6a по сравнению с контролем, но результаты не достигли статистической значимости ($p=0,06$ для 5a/5a и $p=0,08$ для 6a/6a). В то же время в подгруппе пациентов с НРС достоверно преобладал аллель 5a по сравнению с контролем (ОШ 1,79, 95% ДИ 1,05–3,08; $p=0,003$); **рис. 2**.

При анализе частот генотипов и аллелей полиморфизма rs3025058 (5a/6a) в подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы установлено статистически значимое преобладание числа носите-

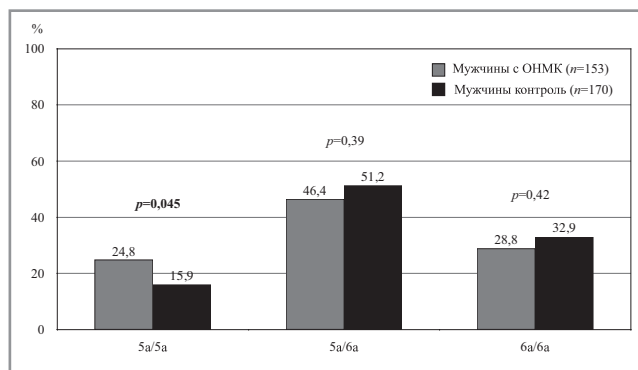


Рис. 1. Распределение частот генотипов ОНП rs3025058 (5a/6a) среди мужчин с ОНМК и мужчин контрольной группы.

лей генотипа 5a/5a среди пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК ($27,7\% \pm 7,05$) по сравнению с контролем ($16,2\% \pm 4,38$; ОШ 1,99, 95% ДИ 1,23–3,21; $p=0,004$). В подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК частота генотипа 5a/6a составила $44,5\% \pm 7,82$, генотипа 6a/6a – $27,7\% \pm 7,05$. Частоты генотипов ОНП rs3025058 (5a/6a) в группе контроля представлены в **таблице** ($p=0,15$ для 5a/6a и $p=0,36$ для 6a/6a). Аллель 5a статистически значимо чаще встречался среди пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК, чем в контрольной группе (ОШ 1,38, 95% ДИ 1,04–1,82; $p=0,003$); **см. рис. 2**.

Результаты анализа частот генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма среди пациентов с дислипидемией, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы соответствовали результатам, полученным в подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК. Так, генотип 5a/5a достоверно преобладал в подгруппе пациентов с дислипидемией и ОНМК ($26,6\% \pm 6,98$), чем в группе контроля ($16,2\% \pm 4,38$; ОШ 1,88, 95% ДИ 1,16–3,04; $p=0,01$). В подгруппе пациентов с дислипидемией и ОНМК частота генотипа 5a/6a составила $45,5\% \pm 7,86$, генотипа 6a/6a – $27,9\% \pm 7,09$. Частоты генотипов ОНП rs3025058 (5a/6a) в группе контроля представлены в **таблице** ($p=0,20$ для 5a/6a и $p=0,38$ для 6a/6a). Аллель 5a статистически значимо чаще встречался среди пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК, чем в контрольной группе (ОШ 1,34, 95% ДИ 1,01–1,77; $p=0,041$); **см. рис. 2**.

В подгруппе пациентов с нарушением системы гемостаза, перенесших ОНМК, наблюдалась тенденция к увеличению числа носителей генотипа 5a/5a ($25,3\% \pm 9,13$) по сравнению с контролем ($16,2\% \pm 4,38$), однако результаты статистически незначимы ($p=0,06$). Также не выявлено значимых различий в частотах других генотипов и аллелей полиморфизма rs3025058 (5a/6a). В подгруппе пациентов с гиперкоагуляцией частота генотипа 5a/6a составила $43,7\% \pm 10,42$, частота генотипа 6a/6a – $31,0\% \pm 9,72$, частота аллеля 5a – $47,1\% \pm 7,42$, частота аллеля 6a – $52,9\% \pm 7,24$. Частоты генотипов и аллелей ОНП rs3025058 (5a/6a) в группе контроля представлены в **таблице**. Уровень значимости при

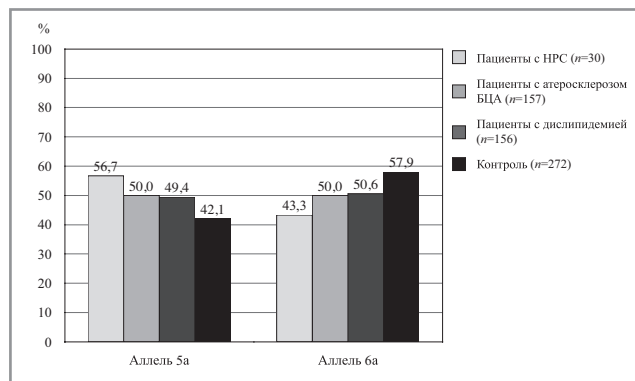


Рис. 2. Распределение частот аллелей ОНП rs3025058 (5a/6a) среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией и факторами риска, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы.

сравнении частот генотипов и аллелей двух подгрупп составил: $p=0,18$ для генотипа 5a/6a, $p=0,87$ для генотипа 6a/6a, $p=0,24$ при сравнении частот аллелей.

Обсуждение

В результате исследования установлены статистически значимые ассоциации между генотипом 5a/5a и аллелем 5a и ОНМК в общей группе пациентов, а также в подгруппе мужчин, подгруппах пациентов с атеросклерозом БЦА и дислипидемией. В подгруппе пациентов с НРС статистически значимые результаты получены только для аллеля 5a, а в подгруппе женщин с ОНМК, подгруппах пациентов с АГ и гиперкоагуляцией значимых ассоциаций полиморфизма rs3025058 (5a/6a) с ОНМК не выявлено. Полученные результаты в целом согласуются с литературными данными и объясняются основным механизмом действия rs3025058 (5a/6a) – влиянием на липидный обмен, участием в процессе атеросклероза и разрыве бляшек. В опубликованных литературных данных информация о гендерных различиях частот генотипов и аллелей ОНП rs3025058 (5a/6a) отсутствует, связь полиморфизма с ИИ подтверждена только в китайской популяции. Для верификации результатов исследования необходимо их воспроизведение на больших выборках.

Заключение

Генотип 5a/5a и аллель 5a ОНП rs3025058 (5a/6a) повышают риск развития ОНМК у лиц восточносибирской популяции, в том числе при наличии таких факторов риска, как атеросклероз БЦА и дислипидемия.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа поддержана грантом Президента Российской Федерации МД-58887.2018.7.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Abilleira S, Bevan S, Markus HS. The role of genetic variants of matrix metalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis. *J Med Genet.* 2006;43(12):897-901. doi: 10.1136/jmg.2006.040808
- Koch W, de Waha A, Hoppmann P, et al. Haplotypes and 5A/6A polymorphism of the matrix metalloproteinase-3 gene in coronary disease:

case-control study and a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2010;208(1):171-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.021

- Sakowicz A, Fendler W, Lelonek M, et al. Genetic polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients under 45 years of age. *Biochem Genet.* 2013;51(3-4):230-42. doi: 10.1007/s10528-012-9558-5

4. Zee RY, Bubes V, Shrivastava S, et al. Genetic risk factors in recurrent venous thromboembolism: A multilocus, population-based, prospective approach. *Clin Chim Acta*. 2009;402(1-2):189-92. doi: 10.1016/j.cca.2009.01.011
5. Morris DR, Biros E, Cronin O, et al. The association of genetic variants of matrix metalloproteinases with abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2014;100(4):295-302. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304129
6. Wang X, Cheng S, Brophy VH, et al. A meta-analysis of candidate gene polymorphisms and ischemic stroke in 6 study populations: association of lymphotoxin-alpha in nonhypertensive patients. *Stroke*. 2009;40(3):683-95. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.524587
7. Ma AJ, Fan LY, Li WJ, et al. Association of matrix metalloproteinase-3 gene polymorphisms with subtypes of ischemic stroke. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2013;30(4):461-6. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.04.018
8. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*. 2006;6:255.
9. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. СПб.: Питер, 2001 [Borovikov VP. STATISTICA: the art of data analysis on a computer. Saint Petersburg: Peter, 2001 (In Russ.)].
10. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Учебное пособие. Пер. с англ. Под ред. В.П. Леонова. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 [Petri A, Sabin K. Visual Medical Statistics. Study guide. Trans. from English. By ed. V.P. Leonov. 3rd ed. Pererab. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (In Russ.)].

Поступила 16.05.2019

Клиническое и прогностическое значение метаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени

Я.М. Вахрушев, Е.В. Сучкова, А.П. Лукашевич

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

Резюме

Цель. Комплексная оценка метаболических показателей у больных неалкогольной жировой болезнью печени и на их основе разработка прогностических критериев формирования фиброза печени.

Материалы и методы. Обследованы 288 больных стеатозом печени. Пациентам проводилось ультразвуковое исследование брюшной полости с использованием оборудования «SONIX OP» (Канада), тест FibroMax, эластография печени на анализаторе AIXPLORER (Франция). Проводили оценку параметров антропометрии, липидного спектра, белкового и пигментного обмена, маркеров холестаза и цитолиза, билирубина, инсулина в крови. Использованы методы статистического прогнозирования.

Результаты. Клиническая картина у больных стеатозом печени неспецифична и обусловлена сопутствующими заболеваниями органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы. Индекс массы тела до 30 выявлен у 26,5% пациентов, от 30 до 34,9 – у 37,5%, от 35 до 39,9 – у 29,7%, более 40 – у 6,3%. Биохимические анализы сыворотки крови показали наличие атерогенной дислипидемии, увеличение общего белка, билирубина, трансаминаз, γ -глутамилтрансферазы и снижение щелочной фосфатазы по сравнению с контрольной группой. На фоне повышенной концентрации глюкозы отмечено увеличение базального содержания инсулина ($p=0,001$) и показателя инсулинорезистентности HOMA-IR ($p=0,01$). Определены основные прогностические критерии (индекс массы тела и коэффициент атерогенности) в диагностике стеатоза печени с высокой специфичностью (97,8%) и чувствительностью (96,2%). В определении риска формирования фиброза печени в модель прогностических критериев вошли уровень инсулина и триглицеридов со специфичностью 93,8% и чувствительностью 85,7%.

Заключение. Среди многих переменных факторов нами выделены основные прогностические критерии, которые с высокой вероятностью позволяют диагностировать неалкогольную жировую болезнь печени на ранней стадии и определять риск прогрессирования в фиброз печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, логистическая регрессия, фиброз печени, прогностические критерии, стеатоз печени.

Для цитирования: Вахрушев Я.М., Сучкова Е.В., Лукашевич А.П. Клиническое и прогностическое значение метаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 31–35. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200444

Clinical and prognostic value of metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease

Ya.M. Vakhrushev, E.V. Suchkova, A.P. Lukashevich

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Aim. A comprehensive assessment of metabolic parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease and based on them the development of prognostic criteria for the development of liver fibrosis.

Materials and methods. 288 patients with non-alcoholic fatty liver disease at the stage of steatosis were examined. The patients underwent ultrasound examination of the hepatobiliary system using the SONIX OP apparatus (Canada), the FibroMax test, and liver elastography using the AIXPLORER apparatus (France). The parameters of anthropometry, lipid spectrum, protein and pigment metabolism, cytolysis, cholestasis, bilirubin, insulin in the blood serum were evaluated. The methods of statistical forecasting are used.

Results. The clinical picture in patients with non-alcoholic fatty liver disease at the stage of steatosis was nonspecific and was due to the presence of concomitant diseases of the digestive system and the cardiovascular system. A kettle index of up to 30 was observed in 26.5% of patients, from 30 to 34.9 in 37.5%, from 35 to 39.9 in 29.7% of patients, more than 40 in 6.3% of patients. The results obtained during the biochemical analysis of blood serum indicate the presence of atherogenic dyslipidemia, an increase in the level of total protein, bilirubin, transaminases, gamma-glutamyl transpeptidase and a decrease in alkaline phosphatase in relation to the control group. Against the background of elevated glucose levels, an increase in basal insulin levels was observed ($p=0.001$). HOMA-IR insulin resistance was increased in patients ($p=0.01$). When analyzing the results of the study, the main prognostic criteria (body mass index and atherogenicity coefficient) in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in the stage of steatosis with high specificity (97.8%) and sensitivity (96.2%) were determined. In determining the risk of progression of non-alcoholic fatty liver disease into liver fibrosis, the model of prognostic criteria included insulin and triglycerides with a specificity of 93.8% and a sensitivity of 85.7%.

Conclusion. Among many variable factors, we have identified the main prognostic criteria that are highly likely to diagnose non-alcoholic fatty liver disease at an early stage and determine the risk of progression to liver fibrosis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, logistic regression, liver fibrosis, prognostic criteria, liver steatosis.

For citation: Vakhrushev Ya.M., Suchkova E.V., Lukashevich A.P. Clinical and prognostic value of metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 31–35. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200444

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГГТ – γ -глутамилтрансфераза
ИМТ – индекс массы тела
КА – коэффициент атерогенности
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ПТИ – протромбиновый индекс

ТГ – триглицериды
ХС – холестерин
ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности
ЩФ – щелочная фосфатаза

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – длительное прогрессирующее заболевание печени, представляющее собой стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз печени. В Российской Федерации с 2007 по 2014 г. увеличилась частота выявления НАЖБП с 27,0 до 37,1%. Среди заболеваний печени неалкогольный стеатоз занимает первое место, с 2007 по 2015 г. имела тенденция к росту частоты неалкогольного стеатогепатита с 16,8 до 24,4% и цирроза печени с 2,9 до 4,9% соответственно [1–4]. У 40% пациентов наблюдается прогрессирование заболевания, чаще у тучных женщин [5].

Клинические симптомы у больных НАЖБП на начальных стадиях стеатоза и стеатогепатита минимальны или отсутствуют. Отдельные лабораторные показатели функционального состояния печени в диагностике НАЖБП малоинформативны. Использование биопсии печени имеет ряд противопоказаний, и недоступно ее выполнение в широкой лечебно-профилактической системе [2, 6–8].

В последние годы используются прогностические методы в выявлении и определении течения заболеваний. Однако при НАЖБП не разработаны критерии прогноза оценки возможности формирования неалкогольного стеатоза и его перехода в фиброз печени.

Цель исследования – комплексное изучение метаболических показателей и на их основе разработка прогностических моделей возможности формирования неалкогольного стеатоза и фиброза печени.

Материалы и методы

Обследованы 288 пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза печени. В данном исследовании применяли руководство ICH по доброкачественной клинической практике. В соответствии с Приказом №390н Минздравсоцразвития России от 23 апреля 2012 г. (зарегистрирован Минюстом России 5 мая 2012 г., №24082) обследование и лечение осуществляли на основе информированного добровольного согласия больного.

Включали в исследование женщин и мужчин в возрасте от 20 до 70 лет со стеатозом печени. В исследование не вошли беременные и кормящие женщины, пациенты с опухолями любой локализации, психиатрическими диагнозами, с фиброзом и циррозом печени, острыми гепатитами, вирусными заболеваниями печени, употребляющие алкоголь и имеющие положительный результат CAGE опросника [9].

Верификация диагноза «стеатоз» осуществлялась на основании ультразвукового исследования гепатобилиарной системы на оборудовании «SONIX OP» (Канада). Наличие фиброза в ткани печени исключали с помощью теста FibroMax (FM) и эластометрии на ультразвуковой системе с эластографией сдвиговой волны AIXPLORER (Франция).

При оценке белковосинтетической способности печени определяли концентрацию общего белка в сыворотке крови, используя стандартный набор реагентов на аппарате FP-901(M) компании LabSystems (Финляндия) и белковые фракции с использованием прибора Densitometer DS 2 Comau (Польша). Содержание специфических белков в крови оценивали: α 2-макроглобулин – методом нефелометрии, гап-

Таблица 1. Частота диспепсических симптомов у пациентов с НАЖБП

Симптомы билиарной диспепсии	Абс.	%
Отрыжка	114	37,89
Изжога	111	36,84
Тошнота	102	33,68
Снижение аппетита	101	48,09
Горечь во рту	63	21,05
Запоры	64	22,22
Метеоризм	56	26,66
Кашицеобразный стул	48	16,60
Чередование поносов и запоров	44	15,28

тоглобин и аполипопротеин A1 – на аппарате «Cobas-111». Показатели свертывающей системы крови – протромбиновый индекс (ПТИ) и фибриноген изучали с помощью прибора-коагулометра «Cormau KG-4» (Польша). Жировой обмен оценивали по содержанию общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови. ХС, ТГ, ХС ЛПВП определяли с помощью аппарата FP-901(M) компании LabSystems (Финляндия). ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП рассчитывали по формулам: ХС ЛПОНП=ТГ/2, ХС ЛПНП=ХС-(ХС ЛПОНП+ХС ЛПВП). На основании полученных результатов рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) по формуле: $КА = (ХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$. Определялись щелочная фосфатаза (ЩФ) и γ -глутамилтрансфераза (ГГТ) – показатели холестаза, аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) – показатели цитолиза, пигментный обмен (билирубин), используя анализатор «Huma Star 600» (Германия). Концентрация глюкозы сыворотки крови изучалась с использованием того же анализатора.

При изучении содержания инсулина сыворотки крови применяли моноклональные антитела стандартного набора реактивов «DRG Insulin ELISA». Оценивался показатель инсулинорезистентности HOMA-IR, который определяли по формуле: [инсулин натощак (мЕД/мл) $\times$ глюкоза натощак (ммоль/л)] / 22,5. При значении <2 данный показатель принимается за нормальный [10].

Определение степени ожирения осуществляли по формуле: индекс массы тела (ИМТ) = масса тела (кг) / рост (м²).

Полученные результаты сравнивали с данными группы контроля, которая включала 50 человек в возрасте от 20 до 50 лет, не имеющих патологии гепатобилиарной системы.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения StatSoft Statistica версии 10.0.1011, проверка нормальности распределения – благодаря критериям Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, распределение приблизительно нормальное. Данные исследования представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. В связи с наличием нормального распределения для подсчетов выбраны параметрические методы. Статистическую значимость различий (p) количественных величин между группами оценивали с

Сведения об авторах:

Вахрушев Яков Максимович – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела. ORCID: 0000-0003-4634-2658

Сучкова Елена Владимировна – д.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела. ORCID: 0000-0001-7968-4916

Контактная информация:

Лукашевич Анна Павловна – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела. Тел.: +7(909)060-17-18; e-mail: anna.lukashevich.89@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9424-6316

Таблица 2. Частота выявления различных физикальных симптомов при исследовании пищеварительной системы у пациентов с НАЖБП

Симптомы	Абс.	%
Пальпаторная болезненность:		
Положительные желчно-пузырные симптомы	100	34,74
Эпигастральная область	89	29,47
Правое подреберье	73	24,21
Околопупочная область	31	10,76
Левое подреберье	25	8,42
Обложенность языка	55	57,89

Таблица 3. Частота сопутствующих заболеваний других органов пищеварения у пациентов с НАЖБП

Сопутствующие заболевания	Абс.	%
Хронический панкреатит	197	65,26
Хронический бескаменный холецистит	172	56,84
Рефлюкс-гастрит	82	27,37
Хронический гастрит	60	20,0
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	70	23,16
Хронический дуоденит	28	9,47
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	47	15,79

применением t-теста Стьюдента. Статистическая значимость различий между группами считалась при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами (p)<0,05. В исследовании использованы методы статистического прогнозирования: логистическая регрессия, в частности, модель бинарного выбора – модель регрессии, в которой результирующая переменная может принимать только два заранее заданных значения [11]. При построении модели использовался пакет SPSS 15.0.0.

Результаты и обсуждение

Среди обследуемых пациентов мужчин – 125, женщин – 163. При сборе анамнеза выявлены симптомы билиарной диспепсии, причем у многих пациентов наблюдалось несколько симптомов (табл. 1).

При объективном обследовании отмечались обложенность языка белым или желтым налетом и отпечатки зубов, пальпаторная болезненность в правом подреберье при наличии в числе сопутствующих заболеваний хронического хо-

лецистита, в эпигастральной области и области двенадцатиперстной кишки – при сопутствующих гастрите и дуодените, в зоне проекции поджелудочной железы, в точках Мейо-Робсона и Губергрица, в зоне Шоффара – при сопутствующем хроническом панкреатите (табл. 2).

У пациентов с НАЖБП, как правило, несколько сопутствующих заболеваний со стороны пищеварительной системы. Заболевания желчного пузыря и поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь встречались чаще (табл. 3). Данные патологии вне обострения.

Среди сопутствующих заболеваний других органов и систем преобладали сердечно-сосудистые заболевания: ишемическая болезнь сердца – у 24,21% (73 пациента), артериальная гипертензия – у 43,16% (130). В 22,57% случаев (65 пациентов) отмечено нарушение толерантности к глюкозе. Повышенная масса тела определена у 26,5% пациентов (ИМТ до 30). У 37,5% пациентов диагностировали ожирение 1-й степени (ИМТ 30–34,9), у 29,7% – ожирение 2-й степени (ИМТ 35–39,9), у 6,3% пациентов – ожирение 3-й степени (ИМТ≥40). В целом ожирение констатировали у 73,5% больных.

Исходя из приведенных данных, у больных стеатозом печени проявления билиарной диспепсии и клиническая картина неспецифичны и обусловлены сопутствующими заболеваниями. Ранее другие исследователи отмечали, что стеатоз печени чаще протекает бессимптомно у большинства (48,0–100%) больных [12, 13]. В свою очередь, отсутствие выраженных клинических симптомов на ранних стадиях НАЖБП приводит к поздней диагностике, несвоевременному лечению и прогрессированию заболевания [14].

Как показано в табл. 4, у пациентов наблюдается достоверное увеличение общего ХС, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП, ТГ, КА и уменьшение ХС ЛПВП. Данные показатели обуславливают наличие атерогенной дислипидемии у больных стеатозом печени. Согласно данным литературы, при НАЖБП нарушение жирового обмена может привести к поражению печени. В свою очередь, ожирение гепатоцитов может быть условием для формирования атерогенной дислипидемии [15–17].

В сравнении с результатами группы контроля у больных выявлено значимое увеличение общего белка (табл. 5). В отношении показателей свертывающей системы и белковых фракций существенных сдвигов не выявили.

По литературным данным, гипоальбуминемия и снижение ПТИ выявляются у пациентов лишь при далеко зашедших стадиях НАЖБП [6]. По данным С. Подымовой, у 1/3 больных НАЖБП при обследовании в сыворотке крови наблюдается рост уровней α_2 -, β -, γ -глобулинов [18]. Установленные нами тенденции изменений показателей специфических белков (α_2 -макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина А1) при НАЖБП, согласующиеся с данными других авторов [19], подтверждают отсутствие фиброза печени.

Таблица 4. Показатели липидного обмена у пациентов с НАЖБП

Показатели	Контрольная группа (n=50), M±SD	Пациенты с НАЖБП на стадии стеатоза (n=288), M±SD	p
ХС, ммоль/л	5,22±0,07	5,54±0,06	0,005
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,40±0,02	0,76±0,02	0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,34±0,07	3,94±0,12	0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,38±0,04	0,92±0,01	0,001
ТГ, г/л	0,83±0,02	1,91±0,08	0,001
КА, ед	2,62±0,04	5,50±1,19	0,02

Здесь и далее в табл. 5, 6: n – число наблюдений; p – достоверность по отношению к уровню контрольной группы.

Таблица 5. Показатели белкового обмена у пациентов с НАЖБП

Показатели	Контрольная группа (n=50), M±SD	Пациенты с НАЖБП на стадии стеатоза (n=288), M±SD	p
Общий белок, г/л	65,43±0,27	73,19±1,01	0,001
Альбумины, %	54,0±0,98	52,36±0,74	0,2
α1-Глобулины, %	4,94±0,27	4,06±0,35	0,1
α2-Глобулины, %	9,94±0,74	8,54±0,33	0,1
β-Глобулины, %	14,29±0,67	13,22±0,22	0,2
γ-Глобулины, %	18,56±0,42	17,7±0,57	0,3
ПТИ, %	94,3±1,83	98,25±1,17	0,1
Фибриноген, г/л	2,96±0,14	3,69±0,44	0,2
α2-Макроглобулин	1,63±0,08	1,71±0,26	>0,05
Гаптоглобин	1,77±0,24	1,61±0,12	>0,05
Аполипопротеин A1	2,9±0,65	1,93±0,21	>0,05

Таблица 6. Результаты биохимических исследований крови у пациентов с НАЖБП

Показатели	Контрольная группа (n=50), M±SD	Пациенты с НАЖБП на стадии стеатоза (n=288), M±SD	p
Билирубин, мкмоль/л	10,4±0,42	14,6±1,2	0,005
АЛТ, ед/л	17,50±0,99	45,00±3,80	0,001
АСТ, ед/л	21,08±0,99	34,20±3,36	0,001
ГГТ, ед	23,58±0,83	49,00±8,60	0,01
ЩФ, ед/л	156±5,83	123,54±7,69	0,01
Глюкоза, ммоль/л	4,3±0,60	6,40±0,65	0,02

Судя по показателям в табл. 6, у пациентов наблюдалось увеличение концентрации билирубина, АСТ, АЛТ, ГГТ и снижение ЩФ по отношению к контролю.

У больных НАЖБП отметили значимое повышение концентрации глюкозы сыворотки крови ($p=0,02$). Это связано с наличием нарушения толерантности к глюкозе у 22,57% пациентов (65 человек). По данным других исследователей наблюдается частое сочетание НАЖБП и нарушений углеводного обмена – сахарного диабета 2-го типа, нарушения толерантности к глюкозе [10, 20]. У пациентов отмечено значимое увеличение базального уровня инсулина $19,26\pm0,99$ мкЕД/мл ($p=0,001$). Показатель инсулинорезистентности НОМА-IR оказался значимо выше по отношению к группе контроля $5,48\pm0,75$ ($p=0,01$).

Учитывая субклиническое течение и неспецифичность нарушений функционального состояния печени при НАЖБП, разработаны прогностические критерии определения возможности формирования неалкогольного стеатоза и фиброза печени. Разработка прогностической модели для расчета вероятности развития НАЖБП включала использование следующих показателей: возраст, пол, ИМТ, уровень гликемии, ХС, КА. Диагноз НАЖБП являлся целевой переменной.

Модель логистической регрессии создана последовательным включением параметров с целью определения точки отсечения вероятности (p) формирования НАЖБП с использованием вышеприведенных данных. При построении модели использовался пакет SPSS 15.0.0:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где $z = -37,814 + 7,922 \text{ КА} + 0,481 \text{ ИМТ}$;
 p – вероятность заболевания НАЖБП;
 $e = 2,718$ – константа.

Другие показатели не вошли в модель, поскольку не повышали ее прогностические возможности.

О достаточно высоком уровне определенности модели свидетельствует 95,1% дисперсии результатов. Модель является надежной, так как каждый фактор приводит к значимому увеличению χ^2 . Вероятность $p=0,001$, псевдокоэффициент детерминации Кокса и Снелла – 0,694, коэффициент Найджелкера – 0,951, что говорит о значимости уравнения регрессии.

При тестировании модели определена точка отсечения вероятности и составила 0,36. При вероятности, равной 0,36, рассчитанной по вышеприведенной формуле, мы считаем, что нужно назначать дополнительные обследования с целью подтверждения диагноза НАЖБП. На большой выборке представлена специфичность 97,8%, чувствительность – 96,2% и прогностическая сила модели – 98,6%.

Также большое значение у пациентов с диагнозом НАЖБП имеет определение риска прогрессирования заболевания. Для расчета вероятности развития фиброза печени учитывали показатели ИМТ, ТГ, ХС, инсулина и гликемии. Выявленный фиброз печени по результатам эластографии – зависимая переменная. Модель логистической регрессии создана последовательным включением параметров с целью определения вероятности (p) формирования фиброза с использованием приведенных данных. При построении модели использовался пакет SPSS 15.0.0:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где $z = -58,276 + 9,697 \text{ Trig} + 2,531 \text{ Insul}$;
 Trig – уровень ТГ (г/л);
 Insul – уровень инсулина (мкЕД/мл);
 p – вероятность развития фиброза;
 $e = 2,718$ – константа.

Другие показатели не вошли в модель, поскольку не повышают ее прогностические возможности. О достаточно высоком уровне определенности модели свидетельствует 91,8% дисперсии результатов. Модель является надежной, так как каждый фактор приводит к значимому увеличению χ^2 . Вероятность $p=0,001$, псевдокоэффициент детерминации Кокса и Снелла – 0,687, коэффициент Найджелкерка – 0,918, что говорит о значимости уравнения регрессии.

По соотношению чувствительность/специфичность определена точка отсечения вероятности – 0,65. При вероятности, равной 0,65, рассчитанной по вышеприведенной формуле, рекомендуется назначать дополнительные обследования с целью подтверждения диагноза фиброза печени. На большой (тренировочной) выборке получена специфичность 93,8%, чувствительность – 85,7% и прогностическая сила модели – 93,3%. На отложенной (тестовой) выборке в 30 пациентов получена специфичность 94,7%, чувствительность – 81,8%, прогностическая сила модели – 90,0%, что в целом совпадает с результатами на тренировочной выборке.

Определение риска развития НАЖБП с помощью предложенной модели вероятности необходимо у пациентов с из-

быточной массой тела, нарушениями углеводного и липидного обмена врачам амбулаторно-поликлинического и стационарного звена. Определение риска развития НАЖБП делает необходимым на первоначальном этапе проведение у пациентов ультразвукового исследования печени. При наличии НАЖБП на стадии стеатоза на следующем этапе рассчитывается риск развития фиброза печени и рекомендуется проведение эластографии печени и теста FibroMax.

Заключение

НАЖБП на стадии стеатоза характеризуется субклиническим течением и неспецифическими нарушениями функционального состояния печени.

Применение разработанной прогностической модели вероятности формирования неалкогольного стеатоза по ИМТ и КА позволяет диагностировать на ранней стадии НАЖБП.

Использование рассчитанной прогностической модели по уровню инсулина и ТГ позволяет определить риск развития фиброза при НАЖБП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREG 01903). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(4):32-8 [Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of an open multicenter prospective observation study DIREG 01903). *Ros. zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014;24(4):32-8 (In Russ.)]
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(6):31-41 [Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Ros. zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015;25(6):31-41 (In Russ.)].
3. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача «первого контакта». *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012;1:3-9 [Truhan DI. Nonalcoholic fatty liver disease in the practice of "first contact" physician. *Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2012;1:3-9 (In Russ.)].
4. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Сучкова Е.В. Ассоциация избыточного интестинального бактериального роста и заболеваний гепатобилиарного тракта. *Архив внутренней медицины*. 2019;9(1):64-9 [Vakhrushev YaM, Lukashevich AP, Suchkova EV. Association of intestinal bacterial overgrowth and diseases of hepatobiliary tract. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2019;9(1):64-9 (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-64-69
5. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994;107:1103-9. doi: 10.1016/0016-5085(94)90235-6
6. Полунина Т.Е. Жировая инфильтрация печени. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология*. 2014;3:32-40 [Polunina TE. Fatty Liver. Effektivnaya farmakoterapiya. *Gastroenterologiya*. 2014;3:32-40 (In Russ.)].
7. Blachier M, Leleu H, Peck-Radozavljjevic M, et al. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *Hepatology*. 2013;58:593-608. doi: 10.1016/j.jhep.2012.12.005
8. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015;313:2263-73. doi: 10.1001/jama.2015.5370
9. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011;54:344-53. doi: 10.1002/hep.24376
10. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009 [Lazebnik LB, Zvenigorodskaya LA. Metabolic syndrome and digestive organs. Moscow: Anaharsis, 2009 (In Russ.)]
11. Liew PL, Lee YC, Lin YC, et al. Comparison of artificial neural networks with logistic regression in prediction of gallbladder disease among obese patient. *Digestive and Liver Disease*. 2007;23:356-62. doi: 10.1016/j.dld.2007.01.003
12. McCullough AJ. The epidemiology and risk factors of NASH. *Hepatology*. 2013;58(5):1644-54. doi: 10.1002/9780470987438.ch3
13. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *Hepatology*. 2010;53:372-84. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.008
14. Волкова Н.И., Поркшеян М.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: что мы знаем и что предстоит узнать. *Терапевтический архив*. 2017;2(89):91-8 [Volkova NI, Porskshayan MI. Nonalcoholic fatty liver disease: What do we know and what will we have to learn? *Therapeutic Archive*. 2017;2(89):91-8 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789291-98
15. Драпкина О.М., Костюкевич М.В. Статины и риск развития сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2012;2:77-82 [Drapkina OM, Kostyukevich MV. Statin use and risk of diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet*. 2012;2:77-82 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-5523
16. Мельниченко Г.А., Елисеева А.Ю., Маевская М.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;2:45-52 [Melnichenko GA, Yeliseyeva AY, Mayevskaya MV. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in obesity and its relationship with risk factors for cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Ros. zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2012;2:45-52 (In Russ.)]
17. Савельев В.С., Петухов В.А., Яблоков Е.Г. Липидный дистресс-синдром в хирургии. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 1999;127(6):604-11 [Savelyev VS, Petukhov VA, Yablokov YeG. Lipid distress syndrome in surgery. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1999;127(6):604-11 (In Russ.)]
18. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2005 [Podymova SD. Liver diseases. Moscow: Meditsina, 2005 (In Russ.)]
19. Филиппович Ю.Б. Основы биохимии. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Агар, 1999 [Filippovich Yu.B. Fundamentals of Biochemistry. 4th ed., rev. and add. Moscow: Agar, 1999 (In Russ.)]
20. Tsochatzis EA. Is there any progress in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2011;2(1):1-5. doi: 10.4292/wjgpt.v2.i1.1

Поступила 27.10.2019

Синдром резецированного кишечника: варианты клинического течения и лечения

И.Е. Хатьков, Т.Н. Кузьмина, Е.А. Сабельникова, А.И. Парфенов

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Резюме

Существующие в настоящее время понятия «синдром короткой кишки» и «нарушение всасывания после хирургических вмешательств на кишечнике» являются общепринятыми, но не отражают в полной мере состояние пациента, затрудняют диагностику и лечение.

Цель. Проанализировать клиническое течение состояния после резекции кишки, на основе выявленных вариантов создать классификацию для дифференцированного лечения пациентов и ввести понятие «синдром резецированного кишечника».

Материалы и методы. Наблюдали 239 больных (мужчин – 96, женщин – 143) в возрасте от 18 до 80 лет, перенесших резекцию кишечника, в сроки от 1 мес до 16 лет (с 2002 по 2018 г.). В 1-ю группу включены 96 пациентов с резекцией тонкой кишки (40 мужчин и 56 женщин); во 2-ю – 39 мужчин и 58 женщин с резекцией тонкой кишки, включая илеоцекальный клапан и правую половину ободочной кишки ($n=97$); в 3-ю – 17 мужчин и 29 женщин с резекцией правой половины толстой кишки или колэктомией ($n=46$). Исследование включало скрининг-опрос по NRS-2002 (Nutritional Risk Screening 2002) для выявления нутриционного риска, клиническую оценку симптомов, возникших после операции, инструментальные методы (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия с биопсией, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, обзорная рентгенография органов брюшной полости, рентгенологическое исследование тонкой кишки и пассаж по кишечнику), цитруллин сыворотки крови и короткоцепочечные жирные кислоты в кале.

Результаты. На основании анализа клинических симптомов и нутриционного статуса пациентов предложено новое понятие – «синдром резецированного кишечника» с двумя вариантами течения: 1-й – с развитием нутриционной недостаточности в виде 3 типов (дегидратация, белково-энергетическая недостаточность, смешанный); 2-й – без признаков нутриционной недостаточности. При 1-м типе течения требуется применение противомикробных препаратов с контролем короткоцепочечных жирных кислот в кале; при 2-м типе – введение оптимального количества легкоусвояемого белка для коррекции белково-энергетического дефицита. При 3-м смешанном типе (наиболее тяжелом) необходимо назначение парентерального компонента питания с контролем уровня цитрулина в сыворотке крови.

Заключение. Предложенное понятие «синдром резецированного кишечника» дает возможность улучшить его диагностику с учетом вариантов клинического течения и назначения дифференцированного лечения.

Ключевые слова: последствия резекции кишечника, лечение нутриционной недостаточности.

Для цитирования: Хатьков И.Е., Кузьмина Т.Н., Сабельникова Е.А., Парфенов А.И. Синдром резецированного кишечника: варианты клинического течения и лечения. Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 36–42. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200452

Resected bowel syndrome: clinical course and treatment options

I.E. Hatkov, T.N. Kuzmina, E.A. Sabelnikova, A.I. Parfenov

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

The current concepts of the “short bowel syndrome” and “malabsorption after intestinal surgery” are generally accepted, but do not fully reflect the patient’s condition, making it difficult to diagnose and treat it.

Aim. The purpose of the study is to analyze the clinical course of the patients after bowel resection, to create a classification based on the variants identified to allow for a differentiated treatment and to introduce the concept of the “resected bowel syndrome”.

Materials and methods. We observed 239 patients (96 men and 143 women) aged 18 to 80 who underwent intestinal resection for 1 month to 16 years (from 2002 to 2018). The 1st group included 96 patients with small bowel resection (40 men and 56 women). The 2nd group included 39 men and 58 women with small bowel resection, including the resection of the ileocecal valve and the right-hand side of the colon ($n=97$). The 3rd group included 17 men and 29 women with the resection of the right-hand side of the colon or colectomy ($n=46$). The survey included the NRS-2002 (Nutritional Risk Screening 2002) screening test to identify nutritional risk, a clinical assessment of the symptoms that occurred after the surgery, instrumental methods (esophagogastroduodenoscopy, colonoscopy with biopsy, ultrasound of the abdominal cavity organs and the kidneys, a plain radiography of the abdominal cavity organs, an X-ray examination of the small intestine and the intestinal passage), serum citrulline and short-chain fatty acids in faeces.

Results. Based on the analysis of the clinical symptoms and the nutritional status of the patients, a new concept is proposed – the resected bowel syndrome – with two variants of its progression: either with or without the development of nutritional insufficiency of three types: the dehydration type, the protein-energy insufficiency type and a mixed type. Type 1 requires the use of antimicrobials with the control of SCFA concentrations in faeces. Type 2 requires the introduction of an optimal amount of easily digestible protein to correct protein-energy deficit. The 3rd (most severe) mixed type requires prescription of a parenteral nutrition component with the control of citrulline concentration in the blood serum.

Conclusion. The proposed concept – the resected bowel syndrome – makes it possible to improve its diagnosis, take into account the variants of its progression and allow for a differentiated treatment.

Keywords: consequences of intestinal resection, treatment of nutritional insufficiency.

For citation: Hatkov I.E., Kuzmina T.N., Sabelnikova E.A., Parfenov A.I. Resected bowel syndrome: clinical course and treatment options. Therapeutic Archive. 2020; 92 (12): 36–42. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200452

ИМТ – индекс массы тела

КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

РК – резекция кишечника

Введение

Последствия резекции кишечника (РК) зависят от многих факторов, которые необходимо выявлять для последующего наблюдения и дифференцированного лечения. В последнее десятилетие предложены различные классификации, затрагивающие отдельные показатели состояния пациента, развивающиеся в различные периоды после операции. На наш взгляд, они не в полной мере отражают суть проблемы, так как не учитывают полноту клинических проявлений и функции оставшейся части кишки.

Так, некоторые авторы предлагают классификацию с учетом только уровня резекции [1, 2], другие – признаков кишечной недостаточности [3, 4]. Отдельно рассматриваются клинические особенности после формирования илео-/еюностомы [2]. В других классификациях отражены тяжесть кишечной недостаточности и стратегия ведения пациентов [5–7], этиологические факторы и клиническое течение [8], тип РК [9], степень проявлений синдрома нарушенного всасывания [10], тяжесть последствий колэктомии [11], клинко-лабораторные параметры, клиническая картина, характер печеночного метаболизма, состав микрофлоры сохраненных отделов кишечника [12]. Лишь одна классификация достаточно полно отражает адаптацию пациентов, перенесших РК, в отношении усвоения питательных веществ [13]. Т.С. Попова и соавт. отдельно описывают степень тяжести кишечной недостаточности при различной патологии [14] и выделяют этапы пострезекционного периода [9]. Возможно, это связано с отсутствием универсального маркера, отражающего функциональное состояние кишечника. На сегодняшний момент идет поиск такого показателя, им может быть цитруллин сыворотки крови, синтез которого происходит только в эпителиоцитах тонкой кишки.

В нашем понимании, оптимальная классификация, во-первых, должна быть «инструментом» в руках врача, помогать ему правильно оценивать клиническую ситуацию и выбирать методику лечения пациентов, обеспечивающую максимальный эффект и минимальные осложнения. Во-вторых, она должна отражать стадию развития заболевания (фазу адаптации оставшейся части кишки), в-третьих – прогноз.

На сегодняшний день в России используется общепринятый код Международной классификации болезней 10-го пересмотра – K91.2 – нарушение всасывания после хирургических вмешательств на кишечнике.

На основании использования данного кода не подвергаются статистическому учету состояния, развивающиеся после операции на кишке, без явных признаков нарушения всасывания, но с определенными клиническими симптомами.

Цель исследования – предложить новое понятие – «синдром резецированного кишечника», варианты его течения и лечения.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 239 пациентов, перенесших РК различного объема и уровня в период с 2002

по 2018 г. В зависимости от типа и уровня резекции кишки пациентов распределили на 3 группы: 1-я группа – пациенты после резекции тонкой кишки ($n=96$): 40 мужчин (средний возраст $46,0 \pm 17$ лет) и 56 женщин (средний возраст $53,0 \pm 15,4$ года); 2-я группа – пациенты после сочетанной резекции тонкой кишки, илеоцекального клапана и правой половины ободочной кишки ($n=97$): 39 мужчин (средний возраст $47,1 \pm 14,6$ года) и 58 женщин (средний возраст $54,8 \pm 15,6$ года); 3-я группа – больные с резекцией правой половины толстой кишки или колэктомией ($n=46$): 17 мужчин (средний возраст $53,1 \pm 18,1$ года) и 29 женщин (средний возраст $54,6 \pm 19,8$ года).

Таким образом, среди обследованных больных преобладали женщины. Большинство пациентов находились в средней возрастной категории, на работоспособном этапе жизни, что являлось социально значимым фактом и требовало комплексного подхода к терапии, прогнозирования последующего состояния и оптимальной реабилитации.

Причины, приведшие к операциям, и их объем приведены в табл. 1.

Анализ табл. 1 свидетельствует, что наиболее частой причиной операции у пациентов, перенесших резекцию тонкой кишки (1-я группа) или сочетанную РК (2-я группа) являлась спаечная кишечная непроходимость, а у 41,3% пациентов, перенесших резекцию толстой кишки, – опухоль.

Результаты и обсуждение

План обследования больных:

1. Скрининг-опрос NRS-2002 для выявления нутриционного риска (табл. 2) [2].
2. Клиническая оценка симптомов, возникших после операции (табл. 3).
3. Инструментальные методы обследования для исключения рецидивов заболеваний (причин РК).
4. Стандартные анализы крови, мочи, кала.
5. Цитруллин сыворотки крови и короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в кале пациентов с высоким нутриционным риском.

Скрининг NRS-2002 применяется для выявления нутриционного риска у пациентов различного профиля и включает в себя 2 этапа.

Первый этап проводится в 1-е сутки от момента поступления пациента, оцениваются величина индекса массы тела – ИМТ (менее $20,5 \text{ кг/м}^2$), уменьшение объема потребляемой пищи, потеря массы тела за последние 3 мес, тяжесть сопутствующих заболеваний. При наличии любого из перечисленных факторов необходимо перейти ко II этапу скрининга. Вторым этапом скрининга (окончательный) предполагает оценку нарушений нутриционного статуса (в баллах) и влияние на него тяжести сопутствующей патологии с учетом возраста пациента. Одному баллу соответствует потеря массы тела более 5% от исходной за 3 мес, или уменьшение потребления пищи на 25–50%, или наличие хронического заболевания либо его обострения (сахарный диабет, онкологический процесс и др.). Двум баллам соответствуют потеря массы тела более 5% от исходной за 2 мес или ИМТ $18,5–20,5 \text{ кг/м}^2$ при ухудшении общего состояния, уменьшение потребления пищи на 50–75%, обширные операции, инсульт, кишечная

Сведения об авторах:

Хатьков Игорь Евгеньевич – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., дир. ORCID: 0000-0003-3107-3731

Сабельникова Елена Анатольевна – д.м.н., зам. дир. по научной работе. ORCID: 0000-0001-7519-2041

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника. ORCID: 0000-0002-9782-4860

Контактная информация:

Кузьмина Татьяна Николаевна – к.м.н., науч. сотр. лаб. нутрицевтики. Тел.: +7(915)254-74-35; e-mail: t.kuzmina@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-2800-6503

Таблица 1. Причины резекции кишки

Причины резекции	1-я группа (n=96), абс. (%)	2-я группа (n=97), абс. (%)	3-я группа (n=46), абс. (%)
Спаечная кишечная непроходимость	42 (43,8)	39 (40,2)	5 (10,9)
Тромбоз верхней брыжеечной артерии	24 (25,0)	14 (14,4)	1 (2,2)
Болезнь Крона	9 (9,4)	19 (19,5)	7 (15,2)
Язвенный колит	0	1 (1,1)	9 (19,6)
Дивертикул Меккеля	6 (6,25)	1 (1,1)	0
Опухоли кишечника	3 (3,1)	6 (6,2)	19 (41,3)
Ранение кишки	3 (3,1)	5 (5,2)	0
Инвагинация тонкой кишки	3 (3,1)	2 (2,1)	0
Семейный полипоз	0	0	2 (4,3)
Болезнь Гиршпрунга	0	0	2 (4,3)
Другие причины	6 (6,25)	10 (10,2)	1 (2,2)

Таблица 2. Результаты скрининга по выявлению нутриционного риска

Степень риска, баллы	1-я группа (n=96), абс. (%)	2-я группа (n=97), абс. (%)	3-я группа (n=46), абс. (%)
0	32 (33,3)	0	2 (4,3)
1–2	33 (34,4)	58 (59,8)	23 (50,0)
3 и более	31 (32,3)	39 (40,2)	21 (45,7)

непроходимость. Трем баллам соответствуют пациенты реабилитационного профиля, потеря массы тела более 5% от исходной за 1 мес, или более 15% за 3 мес, или ИМТ менее 18,5 кг/м² при ухудшении общего состояния, уменьшение потребления пищи на 75–100%. Также 1 балл прибавляется пациентам в возрасте более 70 лет.

Оценка риска. Сумма баллов определяет последующие действия:

- 0 баллов – риск отсутствует (действия не производятся);
- 1–2 балла – умеренный риск; необходимо через 7 дней повторить скрининг, а при запланированном оперативном вмешательстве провести предоперационную нутриционную терапию;
- 3 и более балла – высокий риск, требующий обязательного проведения нутриционной терапии.

В табл. 2 показаны результаты скрининга по выявлению нутриционного риска у обследованных больных.

Как видно из табл. 2, высокий риск нутриционных нарушений выявлен у 32,3% пациентов 1-й группы, у 40,2% пациентов 2-й группы и у 45,7% больных 3-й группы. Показатели достоверно не отличались друг от друга, но указывали на появление нутриционного риска, связанного не с типом и объемом резекции, а с влиянием степени адаптации оставшейся части кишки.

В табл. 3 указаны клинические симптомы, наблюдавшиеся у больных.

Анализ клинических симптомов (см. табл. 3), лабораторных исследований крови (табл. 4) и ИМТ (табл. 5) позволил выделить варианты течения заболевания (см. рисунок) и внести корректировку в схемы лечения, предусматривающие специальные методы исследования, дифференцированное использование противомикробных препаратов (по данным КЦЖК), введение парентерального питания (по данным цитрулина сыворотки крови).

Анализ клинической картины у больных в каждой из 3 групп показал отличия по степени тяжести, локализации болей в животе, интенсивности диареи, величины снижения массы тела.

Так, пациентов 1-й группы достоверно чаще беспокоили боли в боковых отделах живота ($p=0,022$) и во всем животе ($p=0,009$), чем пациентов 2-й группы. Боли в эпигастриальной области достоверно реже встречались у пациентов 3-й группы ($p=0,027$) по сравнению с пациентами 1-й группы.

Вздутие и урчание в животе достоверно чаще наблюдались у больных 1-й ($p=0,017$) или 2-й группы ($p=0,028$), чем у пациентов 3-й группы.

Диарейный синдром встречался у большинства пациентов после РК: в 1-й группе – у 60,4%, во 2-й группе – у 72,2%, в 3-й группе – у 74,0%.

Слабо выраженная диарея (стул 1–3 раза в сутки) наблюдалась достоверно чаще ($p=0,0001$) у пациентов 3-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы и достоверно чаще ($p=0,0001$), чем у пациентов 1-й группы.

Умеренно выраженная диарея (стул 4–10 раз в сутки) достоверно чаще беспокоила пациентов 2-й группы ($p=0,024$), чем пациентов 1-й группы.

Выраженный диарейный синдром (стул более 10 раз в сутки) достоверно чаще наблюдался во 2-й группе ($p=0,017$), чем в 1-й группе.

Судороги мышц голени, пальцев кистей встречались достоверно чаще в 1-й ($p=0,008$) и во 2-й ($p=0,016$) группах. Нарушение усвоения питательных компонентов и жидкостного баланса сказывалось на интенсивности снижения массы тела. Так, незначительное ее снижение (<5 кг) чаще всего наблюдалось в 3-й группе ($p=0,001$), в отличие от пациентов 1-й группы, а пациенты 2-й группы всегда теряли >5 кг массы тела ($p=0,02$). Тем не менее пациенты 1-й ($p=0,001$) и 2-й ($p=0,037$) групп сохраняли работоспособность, в отличие от больных 3-й группы.

Таким образом, клинические проявления различных типов РК были достаточно типичными, но отличались частотой ведущих симптомов: болей, хронической диареи, редукции массы тела, нарушений белкового и электролитного обмена. В зависимости от степени адаптации оставшейся части кишки выраженность данных симптомов была различной и в части случаев могла приводить к развитию нутриционной недостаточности. Так, боли и белково-витаминный дефицит преобладали у пациентов после резекции тонкой

Таблица 3. Клинические симптомы у пациентов после резекции кишки

Симптомы	1-я группа (n=96), абс. (%)	2-я группа (n=97), абс. (%)	3-я группа (n=46), абс. (%)
Боли:			
в боковых отделах живота	11 (11,4)	2 (2,1) ⁺	3 (6,5)
во всем животе	30 (31,3)	14 (14,4) ⁺	7 (15,2)
в эпигастральной области	16 (16,7)*	9 (9,3)	1 (2,2)
в правой подвздошной области	3 (3,1)	5 (5,2)	6 (13,0)
в левой подвздошной области	1 (1,0)	4 (4,1)	1 (2,2)
в нижних отделах живота	9 (9,4)	12 (12,4)	4 (8,7)
вздутие и урчание в животе	54 (56,3)*	50 (51,5) [#]	14 (30,4)
Ломкость ногтей	5 (5,2)	6 (6,2)	5 (10,9)
Выпадение волос	4 (4,2)	4 (4,1)	2 (4,3)
Слабость и утомляемость	37 (38,5)	28 (28,9)	10 (21,7)
Сухость кожи	6 (6,25)	13 (13,4)	2 (4,3)
Судороги	16 (16,7)	14 (14,4)	— ^{##}
Частота стула:			
1–3 раза в сутки	18 (18,8) ⁺	1 (1,0)	12 (26,1) [#]
4–10 раз в сутки	34 (35,4) ⁺	51 (52,6)	17 (37,0)
более 10 раз в сутки	6 (6,25) ⁺	18 (18,6)	5 (10,9)
Задержка стула более 3 дней	3 (3,1)	2 (2,1)	1 (2,2)
Пастозность стоп и голеней	3 (3,1)	1 (1,0)	3 (6,5)
Отеки нижних конечностей	3 (3,1)	5 (5,2)	—
Анасарка	—	—	—
Снижение массы тела после операции в течение первых 12 мес:			
до 5 кг	7 (7,3)	— ⁺	7 (15,2) [#]
от 6 до 15 кг	13 (13,5)	8 (8,2)	9 (19,6)
>15 кг	7 (7,3)	11 (11,3)	2 (4,3)
Изжога	14 (14,6)	22 (22,7)	9 (19,6)
Тошнота	17 (17,7)	22 (22,7)	7 (15,2)
Горечь во рту	10 (10,4)	12 (12,4)	4 (4,1)
Сухость во рту	5 (5,2)	14 (14,4)	1 (2,2)
Трудоспособность:			
сохранена	48 (50,0)	37 (38,1)	9 (19,1) ^{##}
снижена	48 (50,0)	60 (61,9)	37 (80,4) ^{##}

Здесь и далее в табл. 4: ⁺ $p < 0,05$ (при сравнении группы после резекции тонкой кишки и после сочетанной РК); ^{*} $p < 0,05$ (при сравнении группы после резекции тонкой кишки и после резекции толстой кишки); [#] $p < 0,05$ (при сравнении группы после сочетанной РК и после резекции толстой кишки).

кишки (1-я группа), наиболее выраженная хроническая диарея и редукция массы тела наблюдались у пациентов после сочетанной РК (2-я группа).

Анализ крови (табл. 4) позволил выявить особенности в лабораторных показателях. У пациентов 2-й группы достоверно чаще встречалась гипопроотеинемия ($p=0,008$), чем у пациентов 1-й группы. Частота гипоальбуминемии приблизительно одинакова во всех группах.

Результаты анализов крови и ИМТ позволили уточнить тип нутриционной недостаточности у всех наблюдаемых пациентов (табл. 4, 5).

Нарушения электролитного обмена имели свои особенности в зависимости от варианта резекции: так, у пациентов 3-й группы достоверно чаще наблюдалась гипонатриемия, чем у пациентов 1-й ($p=0,0001$) и 2-й ($p=0,009$) групп, но отмечено достоверное ($p=0,025$) умеренное увеличение концентрации калия крови (более 5,1 ммоль/л) в 3-й группе, в отличие от пациентов 1-й группы.

У части пациентов на фоне дегидратации и других механизмов клеточный состав крови менялся определенным образом: в 3-й группе достоверно чаще выявлялся эритроцитоз ($p=0,0001$), чем у пациентов 2-й группы, а в 1-й группе достоверно чаще выявлялся эритроцитоз ($p=0,0001$), чем у пациентов 2-й группы. Однако у пациентов 2-й группы достоверно чаще наблюдалась эритропения ($p=0,0001$), чем у пациентов 1-й группы.

Более чем у 40% пациентов каждой из групп наблюдалась лимфоцитопения – маркер белково-энергетической недостаточности.

Таким образом, отклонения лабораторных показателей крови у пациентов с различными типами резекции кишки имели свои особенности: во 2-й группе чаще выявлялся дефицит белка и эритроцитов, в 3-й группе – дефицит натрия.

У значительной части пациентов снизилась масса тела, что сказывалось на показателях ИМТ (табл. 5). Поскольку отечный синдром наблюдался у 6,2% всех обследованных,

Таблица 4. Выборочные параметры крови пациентов после резекции кишки

Параметры крови	1-я группа (n=96), абс. (%)	2-я группа (n=97), абс. (%)	3-я группа (n=46), абс. (%)
Гипопротеинемия (менее 60 г/л)	15 (15,6)	32 (32,9)+	9 (19,6)
Гипоальбуминемия (менее 35 г/л)	11 (11,4)	14 (14,4)	8 (17,4)
Гипернатриемия (более 146 ммоль/л)	1 (1,0)	7 (7,2)	1 (2,2)
Гипонатриемия (менее 136 ммоль/л)	4 (4,2)	8 (8,2)	12 (26,1)*#
Гиперхлоремия (более 106 ммоль/л)	18 (18,8)	25 (25,8)	6 (13,0)
Гипохлоремия (менее 98 ммоль/л)	3 (3,1)	2 (2,1)	4 (8,7)
Гиперкалиемия (более 5,1 ммоль/л)	2 (2,1)	4 (4,1)	6 (13,0)*
Гипокалиемия (менее 3,3 ммоль/л)	4 (4,2)	10 (10,3)	4 (8,7)
Гиперкальциемия (более 2,7 ммоль/л)	3 (3,1)	2 (2,1)	0
Гипокальциемия (менее 2,2 ммоль/л)	7 (3,1)	17 (17,5)	5 (10,9)
Гиперсидероз (более 32,2 мкмоль/л)	5 (5,2)	3 (3,1)	4 (8,7)
Сидеропения (менее 10,7 мкмоль/л)	24 (25,0)	30 (30,9)	13 (28,3)
Гипергемоглобинемия (более 16,0 г/дл)	6 (6,25)	3 (3,1)	3 (6,5)
Анемия (менее 10,0 г/дл)	10 (10,4)	18 (18,6)	9 (19,6)
Эритроцитоз (более $4,7 \times 10^6/\text{мм}^3$)	22 (22,9)+	5 (5,2)	17 (37,0)#
Эритропения (менее $3,9 \times 10^6/\text{мм}^3$)	13 (13,5)	34 (35,1)+	11 (24,0)
Лейкоцитоз (более $9,0 \times 10^3/\text{мм}^3$)	6 (6,25)	10 (10,3)	4 (8,7)
Лейкопения (менее $4,0 \times 10^3/\text{мм}^3$)	6 (6,25)	5 (5,2)	3 (6,5)
Лимфоцитопения (менее $1,8 \times 10^3/\text{мм}^3$)	38 (39,6)	39 (40,2)	21 (45,7)

Таблица 5. Показатель ИМТ у наблюдаемых пациентов

ИМТ, кг/м ²	1-я группа (n=96), абс. (%)	2-я группа (n=97), абс. (%)	3-я группа (n=46), абс. (%)
>20	70 (72,9)	72 (74,2)	37 (80,4)
17,5–18,9	16 (16,7)	11 (11,4)	4 (8,7)
15,5–17,4	9 (9,4)	14 (14,4)	3 (6,5)
<15,5	1 (1,0)	0	2 (4,4)

Таблица 6. Примерная схема лечения пациентов, перенесших резекцию кишки, в соответствии с типами нутриционной недостаточности

Тип нутриционной недостаточности	Фазы адаптации	Схемы лечения
Дегидратация	Неполная	Диета с содержанием животного белка в расчете 1 г/кг фактической массы тела; пероральный прием электролитных растворов; при наличии изменения клеточного состава крови (эритроцитоза) – парентеральное введение электролитов; изучение спектра КЦЖК
Белково-энергетическая недостаточность	Интермиттирующая	Диета с содержанием животного белка в расчете 1,5 г/кг фактической массы тела; сипинг полимерными пероральными смесями; дополнительное введение аминокислотных растворов, витаминов, глюкозы
Смешанный тип	Невозможная	Диета с исключением грубой клетчатки, с содержанием белка не менее 1,5 г/кг; введение пероральных полуэлементных смесей; контроль цитрулина сыворотки крови; по результатам цитрулина сыворотки крови подключение парентерального питания; гепатопротекция, нефропротекция

мы не выявили достоверной разницы в группах, что могло быть следствием множества факторов и различной степени адаптации оставшейся части кишки, несмотря на различия в объеме резекции.

Таким образом, анализ клинико-лабораторных данных и ИМТ позволил нам выделить варианты резецированного кишечника, проявляющиеся нутриционной недостаточностью,

степень тяжести которой зависела от возможностей адаптации кишечника. Лишь у 3,5–12% больных, включенных в исследование, отсутствовали признаки нутриционной недостаточности вне зависимости от типа резекции кишки.

Результаты наблюдения явились основой для описания синдрома резецированного кишечника с различными вариантами клинического течения с классификацией нутриционной



Синдром резецированного кишечника с различными вариантами клинического течения.

недостаточности, включением в ее структуру фаз адаптации и прогноза (см. рисунок).

Варианты клинического течения синдрома резецированного кишечника

Дополнительные методы исследования, включающие изучение спектра КЦЖК в кале, дают возможность выявлять повышенную активность кишечной микробиоты и дифференцированно назначать противомикробные препараты, а при их низком содержании проводить курс пробиотиков.

Контроль цитруллина сыворотки крови у пациентов с высоким нутриционным риском и большим объемом резекции дает возможность подтвердить показания к длительному назначению парентерального компонента (табл. 6).

Необходимо отметить, что вариант клинического течения синдрома резецированного кишечника без нутрицион-

ной недостаточности при нарушении адаптации оставшейся части кишки может переходить в вариант с нутриционной недостаточностью. Лечение осложнений, обусловленных РК, проводится в соответствии с общепринятыми алгоритмами.

В нашей работе особое внимание уделено выделению фаз адаптации. Как правило, возможности адаптации реализуются в первые 2 года после резекции кишки, в последующем они не меняются.

Состояние, при котором отсутствуют клинико-лабораторные отклонения, ИМТ более 20 кг/м², сохранена работоспособность, исключен рецидив причины резекции, соответствует фазе полной адаптации.

Фаза неполной адаптации обусловлена хронической диареей, при которой обмен белка, как правило, не нарушается, но требует обязательной коррекции электролитными растворами для восстановления водного баланса.

Фаза интермиттирующей адаптации связана с ограничением потребления белка либо его повышенным расходом, при этом водный и электролитный обмен сохранены. Необходимо дополнительное введение белка, энергообеспечение за счет повышенного введения калорий.

Фаза невозможной адаптации – тяжелое проявление нутриционной недостаточности у больного с синдромом резецированного кишечника, с дегидратацией и белково-энергетической недостаточностью, при которой функции кишки не восстанавливаются и пациент нуждается в постоянной нутриционной коррекции.

Заключение

Длительное наблюдение (более 16 лет) за 239 пациентами, перенесшими РК различного объема и уровня, показало определенные пути развития клинических проявлений и привело к описанию нового понятия – «синдром резецированного кишечника» – с классификацией, позволяющей выделить варианты его течения, и схемами лечения.

В рамках синдрома резецированного кишечника предложена классификация нутриционной недостаточности, включающая оценку адаптации (фазы течения) и способная нацелить на конкретный алгоритм ведения пациента.

Предложенный нами план обследования и при необходимости дополнительные методы (КЦЖК в кале и цитруллин в сыворотке крови) позволяют дифференцированно подходить к назначению парентерального компонента питания и антибактериальных препаратов для подавления избыточной метаболической активности микробиома кишечника.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nightingale JMD, Lennard JJE, Gertner DJ, et al. Colonic preservation reduces the need for parenteral therapy, increases the incidence of renal stones but does not change the high prevalence of gallstones in patients with a short bowel. *Gut*. 1992;33:1493–7. doi: 10.1136/gut.33.11.1493
- Шестопалов А.Е., Свиридов С.В. Рекомендации Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN) по парентеральному питанию взрослых. *Clinical Nutrition*. 2009;28:359–479 [Shestopalov EA, Sviridov SV. Recommendations of the European society for clinical nutrition and metabolism (ESPEN) on parenteral nutrition in adults. *Clinical Nutrition*. 2009;28:359–479 (In Russ.)]
- O'Keefe SJD, Buchman AL, Fishbein TM, et al. Short Bowel Syndrome Intestinal Failure: Consensus Definitions and Overview. *J Clin Gastroenterol and Hepatology*. 2006;4:6–10. doi: 10.1016/j.jcgh.2005.10.002
- Jeppesen PB. Spectrum of short bowel syndrome in adults: Intestinal insufficiency to Intestinal failure. *J Parenter Enterol Nutr*. 2014;38(Suppl. 1):8S–13S. doi: 10.1177/0148607114520994
- Lal S, Teubner A, Shaffer JL. Review article: Intestinal failure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:19–31. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02941.x
- Dibb M, Teubner A, Theis V, et al. Review article: The management of long-term parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:587–603. doi: 10.1111/apt.12209
- Pironi L, Arends J, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Spencer AU Clin Nutr*. 2016;35:247–307. doi: 10.1016/j.clun.2016.01.020

8. Фролькис А.В. Энтеральная недостаточность. Л.: Наука, 1989. [Frolkis AV. Enteral insufficiency. Leningrad: Nauka, 1989 (In Russ.)].
9. Хубутий М.Ш., Попов Т.С., Салтанов А.И. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014 [Khubutia MSh, Popov TS, Saltanov AI. Parenteral and enteral nutrition: National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (In Russ.)].
10. Парфенов А.И. Энтерология: руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство, 2009 [Parfenov AI. Enterology. 2nd ed. Moscow: Medical news agency, 2009 (In Russ.)].
11. Балтайтис Ю.В. Обширные резекции толстой кишки. Киев: Здоровье, 1990 [Baltaitis YuV. Extensive colon resections. Kiev: Zdorovye, 1990 (In Russ.)].
12. Костюченко Л.Н., Ли И.А., Лычкова А.Э. Постколэктомический (постколрезекционный) синдром: тактика нутритивной поддержки. В кн.: Лабезник Л.Б., Щербakov П.Л. Гастроэнтерология. М.: Миклош; с. 152-72 [Kostyuchenko LN, Li IA, Lychkova AE. Postcolectomy (postcolresection) syndrome: tactics of nutritional support In: Labeznik LB, Shcherbakov PL. Gastroenterology. Moscow: Miklosh, 2011; p. 152-72 (In Russ.)].
13. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А., Левин Л.А. Лечебное питание больных после операций на органах пищеварения. СПб.: Диалект, 2006 [Baranovsky AYU, Kondrashina EA, Levin LA. Therapeutic nutrition of patients after operations on the digestive organs. St. Petersburg: Dialect, 2006 (In Russ.)].
14. Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Тамазашвили Т.Ш., Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М.: М-Вести, 2002 [Popova TS, Shestopalov AE, Tamazashvili TSh, Leiderman IN. Nutritional support of patients in critical States. Moscow: M-Vesti, 2002 (In Russ.)].

Поступила 03.06.2020

Распространенность саркопении у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый, А.И. Левченко

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Систематизация данных о частоте выявления саркопении у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП).

Материалы и методы. Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) до июня 2020 г. Дополнительно выполнялся поиск релевантных абстрактов по электронным базам данных конференций Европейского панкреатологического клуба (European Pancreatic Club, EPC), Международной ассоциации панкреатологии (International Association of Pancreatology, IAP) и Европейского конгресса радиологов (European Congress of Radiology, ECR). В финальный анализ отбирались публикации, в которых применялись валидированные тесты оценки мышечной массы с подробной описательной статистикой, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ.

Результаты. В итоговый анализ включено 7 исследований с участием 604 пациентов с ХП. Обобщенная частота саркопении у пациентов с ХП составила 42,09% (95% доверительный интервал – ДИ 27,845–57,055). Выявлена значительная гетерогенность между результатами ($p < 0,0001$; $I^2 = 90,81\%$). При исключении из метаанализа исследований с общей выборкой меньше 50 пациентов обобщенная частота саркопении у пациентов с ХП составила 22,24% (95% ДИ 15,475–29,847).

Заключение. Настоящий метаанализ продемонстрировал, что саркопения является достаточно распространенным осложнением ХП и наблюдается примерно у 2 из 5 пациентов с данным воспалительным заболеванием поджелудочной железы. Учитывая высокую частоту неблагоприятных исходов, ассоциированных с саркопенией, необходимо своевременно диагностировать это патологическое состояние у пациентов с ХП.

Ключевые слова: хронический панкреатит, саркопения, мышечная масса, нутритивный статус, заместительная ферментная терапия.

Для цитирования: Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Левченко А.И. Распространенность саркопении у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (12): 43–47. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200430

The prevalence of sarcopenia in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis

I.V. Maev, D.N. Andreev, Yu.A. Kucheryavy, A.I. Levchenko

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Aim. Systematization of data on the prevalence of sarcopenia in patients with chronic pancreatitis (CP).

Materials and methods. MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, the Russian Science Citation Index (RSCI) through June 2020 were searched to identify studies evaluating the prevalence of sarcopenia in CP. Additionally, a search for relevant abstracts was carried out in the electronic databases of the conferences of the European Pancreatic Club (EPC), the International Association of Pancreatology (IAP) and the European Congress of Radiology (ECR). For the final analysis, publications were selected that used validated muscle mass assessment tests with detailed descriptive statistics to enable the resulting data to be included in the meta-analysis.

Results. The final analysis included 7 studies involving 604 patients with CP. The pooled prevalence of sarcopenia in patients with CP was 42.09% (95% confidence interval – CI 27.845–57.055). There was significant heterogeneity between the results ($p < 0.0001$; $I^2 = 90.81\%$). When studies with a total sample of less than 50 patients were excluded from the meta-analysis, the overall prevalence of sarcopenia in patients with CP was 22.24% (95% CI 15.475–29.847).

Conclusion. The present meta-analysis demonstrated that sarcopenia is a common complication of CP and is observed in about 2 out of 5 patients with this inflammatory disease of the pancreas. Given the high incidence of adverse outcomes associated with sarcopenia, it is necessary to promptly diagnose this pathological condition in patients with CP.

Keywords: chronic pancreatitis, sarcopenia, muscle mass, nutritional status, enzyme replacement therapy.

For citation: Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavy Yu.A., Levchenko A.I. The prevalence of sarcopenia in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (12): 43–47. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200430

ДИ – доверительный интервал
КТ – компьютерная томография
ПЖ – поджелудочная железа

СМИ – скелетно-мышечный индекс
ХП – хронический панкреатит

Введение

Хронический панкреатит (ХП) – это патологический фиброзно-воспалительный синдром поджелудочной железы (ПЖ) у людей с генетическими, экологическими и/или другими факторами риска, у которых развиваются стойкие патологические реакции на повреждение или стресс паренхимы [1, 2]. Согласно одному из последних метаанализов, общая заболеваемость ХП составляет 9,62 случая (95% доверитель-

ный интервал – ДИ 7,86–12) на 100 тыс. населения в год [3], тогда как средняя распространенность этого заболевания в различных выборках варьирует приблизительно от 40 до 50 случаев на 100 тыс. населения [4, 5]. Хронический паттерн течения поражения ПЖ при ХП приводит к разрушению ацинарных и островковых клеток, развитию фиброза органа, опосредуя развитие экзокринной и эндокринной недостаточности, которые существенно влияют на качество жизни пациентов [6, 7]. Регресс выработки пищеварительных фермен-

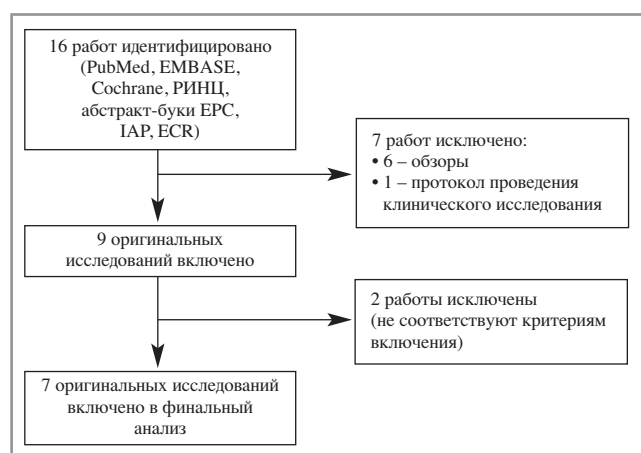


Рис. 1. CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований.

тов при экзокринной недостаточности ПЖ у пациентов с ХП опосредует развитие синдрома мальдигестии и мальабсорбции нутриентов, приводя к мальнутриции [7, 8]. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали, что данные состояния не только ухудшают качество жизни больного, но и повышают риск развития остеопороза и саркопении [9, 10].

Саркопения – это атрофическое изменение скелетной мускулатуры, приводящее к постепенной потере мышечной массы и силы и ассоциированное с неблагоприятным прогнозом [11]. В недавнем метаанализе, обобщившем результаты 12 исследований, продемонстрировано, что у лиц с саркопенией частота смертельных исходов значительно выше, чем у лиц с нормальной мышечной массой тела (отношение шансов 3,596, 95% ДИ 2,96–4,37) [12]. Несколько исследований показало, что экзокринная недостаточность у пациентов с ХП является независимым фактором риска саркопении [10, 13]. В крупном проспективном исследовании (182 пациента) выявлено, что саркопения повышает риск госпитализации (относительный риск 2,2, 95% ДИ 0,9–5,0; $p=0,07$) и летальности при ХП (относительный риск 6,7, 95% ДИ 1,8–25,0; $p=0,005$) [13]. Вместе с тем лишь единичные исследования посвящены частоте выявления саркопении у пациентов с ХП.

Цель метаанализа – систематизация данных о частоте выявления саркопении у пациентов с ХП.

Материалы и методы

Поиск исследований

Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) до июня 2020 г. В названных базах нами анализировались заголовки и абстракты. Для поиска использовалась следующая комбинация ключевых слов: «саркопения», «панкреатит» или «под-

желудочная», а также их аналоги на английском языке (для поиска в международных базах данных). В базе данных MEDLINE/PubMed использовались следующие поисковые команды: «sarcopenia» [Title/Abstract] and «pancreatitis» [Title/Abstract]. Дополнительно проводился поиск релевантных абстрактов по электронным базам данных конференций Европейского панкреатологического клуба (European Pancreatic Club – EPC), Международной ассоциации панкреатологии (International Association of Pancreatology – IAP) и Европейского конгресса радиологов (European Congress of Radiology – ECR). В случае дублирования одной публикации в разных электронных базах данных в финальный анализ отбиралась только одна.

Критерии отбора исследований

Критерии включения в метаанализ: релевантные публикации в периодических рецензируемых зарубежных и российских изданиях; релевантные публикации в сборниках конгрессов; публикации с подробной описательной статистикой, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ; исследования с применением валидированных тестов оценки мышечной массы в соответствии с Европейским консенсусом 2018 г.: компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография, двухэнергетический остеоденситометр, биоимпедансный анализ [14].

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 19.1.7 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Результаты представлены в виде обобщенной частоты саркопении у пациентов с ХП (в процентах) и 95% ДИ. Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи Cochrane's Q-критерия и I^2 -критерия. При результатах $p<0,05$ и $I^2>50$ констатировалось наличие значимой гетерогенности. Вероятность наличия публикационной ошибки оценивалась при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета корреляционного теста Бегга–Мазумдара и теста регрессии Эггера.

Результаты

Поиск исследований

Поиск по электронным базам данных выявил 16 работ для последующего анализа. Из них 7 исследований исключены, так как они не являлись оригинальными работами (6 – обзоры; 1 – протокол проведения клинического исследования). Отобранные 9 работ детально анализировались на соответствие критериям включения, после чего 2 исследования исключены (рис. 1). В итоге 7 оригинальных исследований, отвечающих критериям, включены в настоящий метаанализ (см. таблицу) [13, 15–20].

Характеристика включенных исследований

В итоговый анализ было включено 7 исследований с участием 604 пациентов с ХП, выполненных в России ($n=2$) [15, 16], Литве ($n=2$) [19, 20], Франции ($n=1$) [18], Дании ($n=1$) [13] и Ирландии ($n=1$) [17]. В 6 исследованиях в качестве метода определения саркопении применялась КТ с определе-

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Кучерявый Юрий Александрович – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0001-7760-2091

Левченко Анна Игоревна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0003-3184-7426

Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. Тел.: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Характеристика отобранных исследований

Исследование	Страна	Методология определения саркопии	Пороговое значение СМИ для саркопии	Число пациентов с ХП, n
В.К. Лядов и соавт., 2011 [15]	Россия	КТ с определением СМИ	52,4 см ² /м ² для мужчин и 38,5 см ² /м ² для женщин	22
E. Kasatkina и соавт., 2012 [16]	Россия	КТ с определением СМИ	52,4 см ² /м ² для мужчин и 38,5 см ² /м ² для женщин	29
D. O'Connor и соавт., 2014 [17]	Ирландия	КТ с определением СМИ	н/д	29
M. El Amrani и соавт., 2018 [18]	Франция	КТ с определением СМИ	52,4 см ² /м ² для мужчин и 38,5 см ² /м ² для женщин	14
I. Ozola-Zālīte и соавт., 2019 [19]	Литва	КТ с определением СМИ	41,3 см ² /м ² для мужчин и 34,2 см ² /м ² для женщин	265
E. Bieliuniene и соавт., 2019 [20]	Литва	КТ с определением СМИ	45,4 см ² /м ² для мужчин и 34,4 см ² /м ² для женщин	63
S. Olesen и соавт., 2019 [13]	Дания	Биоимпедансный анализ с определением индекса мышечной (тощей) массы + тест исследования силы сжатия + тест Timed Up и Go	н/д	182

Примечание: н/д – нет данных.

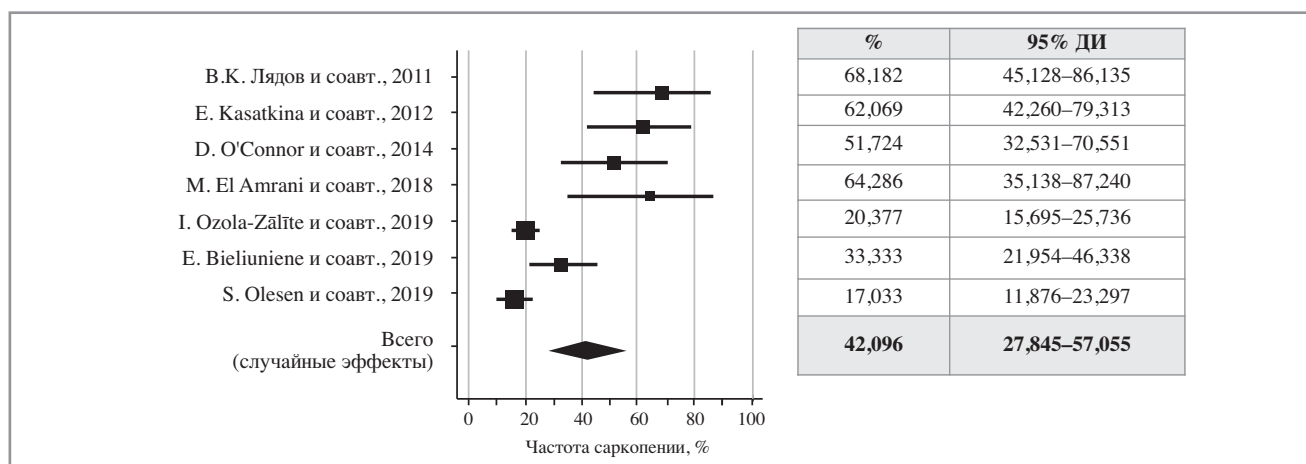


Рис. 2. Форест-диаграмма, демонстрирующая обобщенную частоту саркопии у пациентов с ХП.

нием скелетно-мышечного индекса (СМИ) [15–20], в 1 работе использовался комплексный подход с использованием биоимпедансного анализа с определением индекса мышечной (тощей) массы, а также биоимпедансного анализа теста исследования силы сжатия и теста Timed Up и Go [13]. Вместе с тем пороговое значение СМИ, применяемое для верификации саркопии методом КТ, варьировалось: в 3 исследованиях использовался порог 52,4 см²/м² для мужчин и 38,5 см²/м² для женщин [15, 16, 18], в одном – 41,3 см²/м² для мужчин и 34,2 см²/м² для женщин [19], в следующем – 45,4 см²/м² для мужчин и 34,4 см²/м² для женщин [20].

Частота выявления саркопии

Обобщенная частота саркопии у пациентов с ХП составила 42,09% (95% ДИ 27,845–57,055). При анализе использовалась модель случайных эффектов, так как выявили значительную гетерогенность между результатами ($p < 0,0001$; $I^2 = 90,81\%$); рис. 2. Дополнительно мы исключили из анализа исследования с общей выборкой пациентов меньше 50 человек [15–18]. При таком сценарии обобщен-

ная частота саркопии у пациентов с ХП составила 22,24% (95% ДИ 15,475–29,847).

Вероятность наличия публикационного смещения оценена при помощи построения воронкообразного графика, а также расчета теста Бегга–Мазумдара и теста регрессии Эггера. При визуальном анализе воронкообразной диаграммы рассеяния (рис. 3) выявлена асимметрия со сдвигом вправо. Помимо этого публикационное смещение подтверждено по результатам теста Бегга–Мазумдара (Kendall's tau b 0,52381; $p = 0,04926$) и теста регрессии Эггера ($p = 0,00092$).

Обсуждение

ХП – это прогрессирующее воспалительное заболевание, приводящее к фиброзным изменениям и атрофии ПЖ [21]. Классическим осложнением длительно текущего ХП является экзокринная недостаточность ПЖ, характеризующаяся развитием синдрома мальдигестии и мальабсорбции [22, 23]. Данные патологические состояния без адекватной коррекции ведут к прогрессированию мальнутриции и фор-

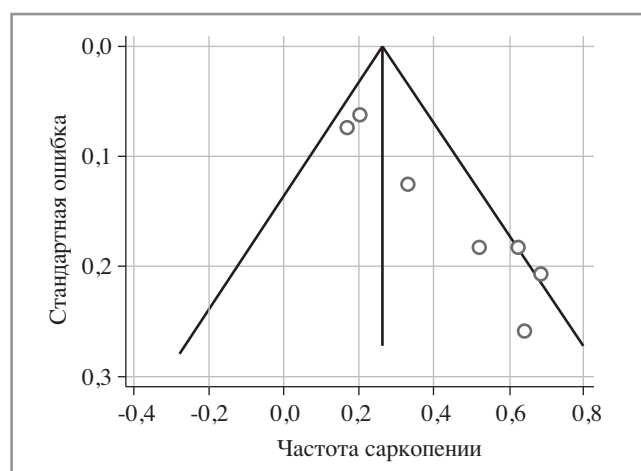


Рис. 3. Воронкообразная диаграмма рассеяния для оценки вероятности наличия публикационного смещения.

мированию ее осложнений [24]. В когорте пожилых пациентов мальнутриция является значимым фактором риска саркопении (отношение шансов 1,74, 95% ДИ 1,36–2,24) [25]. В нескольких исследованиях показано, что экзокринная недостаточность является независимым фактором риска развития саркопении у пациентов с заболеваниями ПЖ [10, 13]. Стоит отметить, что у ряда пациентов с ХП отмечаются снижение массы тела и регресс физической активности до развития экзокринной недостаточности [26]. Постпрандиальная боль, наблюдаемая у многих пациентов с ХП, может приводить к ограничению потребления пищи и снижению физической активности, что также является фактором риска развития ранней саркопении [13]. Следует признать, что недооцененным фактором риска трофологической недостаточности при ХП и саркопении в частности может быть неэффективная заместительная ферментная терапия, заключающаяся в применении устаревших таблетированных препаратов панкреатина или использовании неадекватно низких доз, в том числе и препаратов последних генераций [22, 27]. В клинической практике нередко нутритивная недостаточность у больных ХП развивается на фоне ожирения и не сопровождается значимым снижением массы тела [28], что в еще большей степени подчеркивает интерес к своевременной диагностике саркопении.

В проведенных к настоящему времени исследованиях частота саркопении у пациентов с ХП варьирует в широком диапазоне – от 17 до 68% [13, 15–20]. Настоящий метаанализ, объединивший результаты 7 исследований, продемонстрировал, что обобщенная частота саркопении у пациентов с ХП составила 42,09% (95% ДИ 27,845–57,055). Стоит отметить, что в проанализированных исследованиях достаточно часто использовались различные пороговые значения СМИ. В целом при применении наиболее высокого порога ($52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин), который использовался в ранних исследованиях, частота саркопении

у пациентов с ХП составляет 64,0% (95% ДИ 51,455–75,297), при снижении пороговых значений (ниже $46 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и ниже $35 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин) частота выявления саркопении становится заметно ниже и равна 25,9% (95% ДИ 14,439–39,360). В этой связи стоит отметить, что в последних Европейских рекомендациях по дефиниции и диагностике саркопении отмечается, что унифицированные пороговые значения СМИ для КТ и магнитно-резонансной томографии еще не определены [14]. Комитетом экспертов предлагается для верификации саркопении использовать комплексный подход с определением не только объема и качества мышечной массы, но и параметров мышечной силы [14]. Такой подход использовался для верификации саркопении в исследовании S. Olesen и соавт. (2019 г.), в котором частота этого патологического состояния у пациентов с ХП составила 17% [13].

В целом можно сделать заключение, что саркопения является распространенным осложнением ХП, значимость которого часто недооценивается практикующими специалистами. Вместе с тем показано, что саркопения увеличивает риск госпитализаций и их длительность, а также уменьшает выживаемость при ХП [13]. Это обстоятельство диктует необходимость своевременной диагностики данного патологического состояния у пациентов с ХП, а также подчеркивает актуальность применения заместительной ферментной терапии, которая на настоящий момент – единственно возможный путь коррекции экзокринной недостаточности ПЖ и профилактики нутритивной недостаточности [29].

Доказанным на сегодняшний день фактом является эффективность использования адекватных доз ферментных препаратов (не менее 40 000–50 000 ЕД липазы с каждым приемом пищи) во время еды, позволяющая пациентам с ХП полноценно питаться и не ограничивать себя в количестве потребляемых жиров, что минимизирует риск энергодефицита и недостаточности жирорастворимых витаминов. Креон® с размером частиц 1–1,2 мм – последнее поколение панкреатина, разработанное для максимально точного воссоздания естественного процесса пищеварения и отвечающее всем требованиям, предъявляемым к современным ферментным препаратам. Это делает препарат потенциально более эффективным в коррекции внешнесекреторной панкреатической недостаточности по сравнению с препаратами предшествующих генераций с более крупными частицами 1,8–2,0 мм [30].

Заключение

Настоящий метаанализ продемонстрировал, что саркопения является достаточно распространенным осложнением ХП и наблюдается примерно у 2 из 5 пациентов с данным воспалительным заболеванием ПЖ. Учитывая высокую частоту неблагоприятных исходов, ассоциированных с саркопенией, необходимо своевременно диагностировать это патологическое состояние у пациентов с ХП.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatol.* 2016;16(2):218–24. doi: 10.1016/j.pan.2016.02.001
- Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, et al. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(3):322–39. doi: 10.14309/ajg.0000000000000535

3. Xiao AY, Tan ML, Wu LM, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):45-55. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8
4. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252-61. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068.
5. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175-84. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5
6. Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Nutritional Status in Patients with Chronic Pancreatitis. *J Nutritional Therapeutics*. 2014;3(3):122-32. doi: 10.6000/1929-5634.2014.03.03.3
7. Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(5):349-54. doi: 10.1097/MOG.0000000000000459
8. Rasmussen HH, Irtun O, Olesen SS, et al. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7267-75. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7267
9. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):219-28. doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.016
10. Shintakuya R, Uemura K, Murakami Y, et al. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease. *Pancreatol*. 2017;17(1):70-5. doi: 10.1016/j.pan.2016.10.005
11. Zanker J, Scott D, Reijnders EM, et al. Establishing an Operational Definition of Sarcopenia in Australia and New Zealand: Delphi Method Based Consensus Statement. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(1):105-10. doi: 10.1007/s12603-018-1113-6. PMID: 30569078.
12. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, et al. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169548. doi: 10.1371/journal.pone.0169548
13. Olesen SS, Büyüksulu A, Kølher M, et al. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2019;19(2):245-51. doi: 10.1016/j.pan.2019.01.006
14. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169
15. Лядов В.К., Буланова Е.А., Синицын В.Е. Возможности КТ при выявлении саркопии у больных с опухолевыми и воспалительными заболеваниями поджелудочной железы. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2012;6(1):13-8 [Lyadov VK, Bulanova EA, Sinitsyn VE. Possibilities of CT in detecting sarcopenia in patients with tumor and inflammatory diseases of the pancreas. *Diagnostic and interventional radiology*. 2012;6(1):13-8 (In Russ.)].
16. Kasatkina E, Lyadov VK, Merschina EA, Sinitsyn V. CT assessment of sarcopenia in patients with pancreatic cancer and chronic pancreatitis. European Congress of Radiology; Vienna, Austria 2012; P: B-0563. doi: 10.1594/ecr2012/B-0563
17. O'Connor D, Kok T, Purcell C, et al. Investigating the prevalence of sarcopenia in chronic pancreatitis in an Irish cohort: A CT-scan based pilot study. *Pancreatol*. 2014;14:S74. doi: 10.1016/j.pan.2014.05.628
18. El Amrani M, Vermersch M, Fulbert M, et al. Impact of sarcopenia on outcomes of patients undergoing pancreatectomy: A retrospective analysis of 107 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(39):e12076. doi: 10.1097/MD.00000000000012076
19. Ozola-Zālte I, Frøkjær JB, Mark EB, et al. A Clinical Feasible Method for Computed Tomography-Based Assessment of Sarcopenia in Patients With Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2019;48(10):1354-9. doi: 10.1097/MPA.0000000000001439
20. Bieliuniene E, Brøndum Frøkjær J, Pockevicius A, et al. CT- and MRI-Based Assessment of Body Composition and Pancreatic Fibrosis Reveals High Incidence of Clinically Significant Metabolic Changes That Affect the Quality of Life and Treatment Outcomes of Patients with Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):649. doi: 10.3390/medicina55100649
21. Gupta AR, Forsmark CE. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(5):500-5. doi: 10.1097/MOG.0000000000000094
22. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Бидеева Т.В. Статус питания больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):81-9 [Maev IV, Kucheryavyy YA, Andreev DN, Bideeva TV. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *Therapeutic Archive*. 2016;88(2):81-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688281-89
23. Min M, Patel B, Han S, et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Identification, Treatment, and Consequences. *Pancreas*. 2018;47(8):1015-8. doi: 10.1097/MPA.0000000000001137
24. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Трудности и ошибки в тактике ведения больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2013;85(2):65-72 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Samsonov AA, Andreev DN. Difficulties and errors in the management tactics of patients with chronic pancreatitis. *Therapeutic Archive*. 2013;85(2):65-72 (In Russ.)].
25. Shen Y, Chen J, Chen X, et al. Prevalence and Associated Factors of Sarcopenia in Nursing Home Residents: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(1):5-13. doi: 10.1016/j.jamda.2018.09.012
26. Laver P, Yamamoto H, Kalthoff L, et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1994;107(5):1481-7. doi: 10.1016/0016-5085(94)90553-3
27. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б. Хронический панкреатит: мифы и реалии. *Фарматека*. 2010;12:24-31 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Moskalova AB. Chronic pancreatitis: myths and realities. *Farmateka*. 2010;12:24-31 (In Russ.)]
28. Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б., Свиридова А.В. и др. Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. *Экспер. и клин. гастроэнтерология*. 2012;7:10-6 [Kucheryavyy YuA, Moskalova AB, Sviridova AV, et al. Nutritional status as a risk factor for complications of chronic pancreatitis and the development of pancreatic insufficiency. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2012;7:10-6 (In Russ.)]
29. Бидеева Т.В., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Эффективность заместительной ферментной терапии с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина при коррекции нутритивного статуса у пациентов с хроническим панкреатитом: проспективное наблюдательное исследование. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):30-5 [Bideeva TV, Maev IV, Kucheryavyy YuA, et al. The effectiveness of pancreatic enzyme replacement therapy using microencapsulated pancreatin preparations in the correction of nutritional status in patients with chronic pancreatitis: a prospective observational study. *Therapeutic Archive*. 2020;92(1):30-5 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000488
30. Кучерявый Ю.А., Кирюкова М.А., Дубцова Е.А., Бордин Д.С. Клинические рекомендации АСГ-2020 по диагностике и лечению хронического панкреатита: обзор ключевых положений в практическом преломлении. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(15):60-73 [Kucheryavyy YuA, Kiryukova MA, Dubtsova EA, Bordin DS. ACG-2020 clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: a review of key points in practical refraction. *Effective pharmacotherapy*. 2020;16(15):60-73 (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-60-72

Поступила 15.06.2020

Анемия как фактор риска развития контраст-ассоциированного острого повреждения почек

О.Ю. Миронова¹, А.Д. Деев², П.Г. Лакотка¹, В.В. Фомин¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Оценить влияние анемии на риск развития контраст-ассоциированного острого повреждения почек (КА-ОПП) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы. В открытое проспективное наблюдательное когортное исследование включены 1023 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца (ClinicalTrials.gov ID NCT04014153), у 83 из которых выявлена анемия. КА-ОПП принято определять в случае повышения уровня сывороточного креатинина на 25% и больше от исходного либо на 0,5 мг/дл и более от исходного через 48 ч после введения контрастного вещества. Первичной конечной точкой являлось развитие КА-ОПП (в соответствии с критериями KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

Результаты. КА-ОПП в группе пациентов с анемией зафиксировано у 12 (14,5%) человек при учете относительного повышения уровня креатинина (на 25% и более от исходного), при использовании определения, учитывающего абсолютный прирост уровня сывороточного креатинина, – всего 2 (2,4%) человека. КА-ОПП у пациентов с анемией развивалось чаще, чем в общей группе (14,4 и 12,7% соответственно). При этом полученные данные не достигали статистической значимости ($p=0,61$, отношение шансов 1,19, 95% доверительный интервал 0,63–2,24).

Заключение. У пациентов с анемией и стабильной ишемической болезнью сердца, имеющих показания к проведению исследований и вмешательств с внутриаартериальным введением контрастного вещества, наблюдается тенденция к более частому развитию КА-ОПП.

Ключевые слова: контраст-ассоциированное острое повреждение почек, контраст-индуцированное острое повреждение почек, контраст-индуцированная нефропатия, ишемическая болезнь сердца, коронарная ангиография, чрескожное коронарное вмешательство, контрастное вещество, анемия.

Для цитирования: Миронова О.Ю., Деев А. Д., Лакотка П. Г., Фомин В. В. Анемия как фактор риска развития контраст-ассоциированного острого повреждения почек. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 48–52. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200450

Anemia as a risk factor of contrast-associated acute kidney injury

O.Iu. Mironova¹, A.D. Deev², P.G. Lakotka¹, V.V. Fomin¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. The aim of our study was to assess the role of anemia as a risk factor of contrast-associated acute kidney injury (CA-AKI) in patients with stable coronary artery disease.

Materials and methods. 1023 patients with chronic coronary artery disease were enrolled in a prospective, open, cohort study (ClinicalTrials.gov ID NCT04014153). 83 patients had anemia. CA-AKI was defined as an increase of 25% or more, or an absolute increase of 0.5 mg/dl or more in serum creatinine from baseline value, assessed at 48 hours following the administration of the contrast. The primary endpoint of the study was the development of CA-AKI according to KDIGO criteria.

Results. CA-AKI developed in 12 (14.5%) patients with anemia according to the relative increase of the level of serum creatinine (25% and more from the baseline). With using the absolute increase of the level of serum creatinine the prevalence of CA-AKI was 2 (2.4%) patients. Patients with anemia had higher rate of CA-AKI than the overall population of the study (14.4% versus 12.7%). Although our results were not statistically significant ($p=0.61$, odds ratio 1.19, 95% confidence interval 0.63–2.24).

Conclusion. The prevalence of CA-AKI was higher in the group of patients with anemia, but didn't meet statistical significance and needs further evaluation in larger studies.

Keywords: contrast-associated acute kidney injury, contrast-induced acute kidney injury, contrast-induced nephropathy, coronary artery disease, coronary angiography, percutaneous coronary intervention, contrast, anemia.

For citation: Mironova O.Iu., Deev A.D., Lakotka P.G., Fomin V.V. Anemia as a risk factor of contrast-associated acute kidney injury. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 48–52. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200450

АГ – артериальная гипертензия

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

КАГ – коронароангиография

КА-ОПП – контраст-ассоциированное острое повреждение почек

КВ – контрастное вещество

КК – «квантиль-квантиль»

ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

ОШ – отношение шансов

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

ФИД – фактор инфляции дисперсии

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Введение

Факторы, повышающие риск развития контраст-ассоциированного острого повреждения почек (КА-ОПП), принято разделять на непосредственно связанные с проведением вмешательства с использованием контраста и предрасполагающие факторы со стороны пациента [1]. К первым традиционно относится объем введенного контрастного вещества (КВ) и его тип, путь введения и кратность. Среди факторов риска, обусловленных состоянием больного, важно выделить возраст, пол, наличие заболевания почек в анамнезе, сахарного диабета, снижение объема циркулирующей крови, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), анемию, состояние после трансплантации почек и применение нефротоксичных препаратов.

Работ, посвященных изучению анемии как фактора риска развития КА-ОПП, не так много. Важно помнить, что это состояние может быть одним из закономерных симптомов снижения уровня эритропоэтина. Китайские исследователи выяснили, что исходный уровень гемоглобина и расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) являются независимыми предикторами развития КА-ОПП [2]. Однако систематических обзоров и метаанализов подобных исследований в литературе пока нет. Кроме того, важно отметить, что роль анемии в группе больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) и имеющих показания к проведению вмешательств с внутриартериальным введением КВ, не изучалась.

Цель исследования – оценить влияние анемии на риск развития КА-ОПП у больных со стабильной ИБС и сопутствующими заболеваниями, в том числе роль анемии.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты со стабильной ИБС, получающие ОМТ и имеющие показания для проведения коронароангиографии (КАГ) с возможной ангиопластикой с введением йодсодержащего КВ.

Проводимая работа относится к открытым проспективным наблюдательным нерандомизированным когортным клиническим исследованиям и зарегистрирована в системе clinicaltrials.gov под номером NCT04014153.

В соответствии с рекомендациями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [3] по острому повреждению почек поражение почек вследствие введения КВ определялось как повышение уровня сывороточного креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл) или на 25% от исходного в течение 48 ч после введения КВ. Уровень сывороточного креатинина определялся всем больным непосредственно перед вмешательством и через 48 ч после

эпизода введения КВ. СКФ определялась по формуле СКД-EPI.

Анемию определяли по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) как состояние, при котором уровень гемоглобина у мужчин ниже 13 г/дл и 12 г/дл у женщин [4].

Артериальная гипертензия (АГ) определялась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2018 г. [5] как повышение систолического артериального давления ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт. ст. при «офисном» измерении.

Протеинурию выявляли при наличии белка в общем анализе мочи свыше 150 мг.

ХСН рассматривали как клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов, которым могут сопутствовать признаки структурных и функциональных сердечно-сосудистых нарушений, ведущих к снижению сердечного выброса и/или повышению давления внутри камер сердца в покое либо при физической нагрузке [6].

Диагноз сахарного диабета устанавливался после консультации эндокринолога, если не выявлен ранее. Диагностические критерии соответствовали клиническим рекомендациям Минздрава России «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 2017 г. [7].

Всем пациентам со стабильной ИБС, получавшим ОМТ, перед проведением КАГ с введением контраста выполнялись общеклиническое обследование, рентгенография грудной клетки, регистрировалась электрокардиограмма, выполнялись эхокардиография, общий, биохимический анализ крови, коагулограмма, а также другие исследования в случае необходимости.

Клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**. В основном это лица мужского пола (53%) с АГ (89,2%) и избыточной массой тела (индекс массы тела – ИМТ $29,5 \pm 4,2$ кг/м²). Группы с анемией и без нее сопоставимы практически по всем характеристикам, что подтверждается данными 95% доверительного интервала (ДИ) и *p*, представленными в **табл. 1**.

Первичной конечной точкой в исследовании являлось развитие КА-ОПП.

Статистическая обработка материала и построение графиков проводились с использованием GraphPad Prism 8 for macOS версии 8.4.2 (Калифорния, США, www.graphpad.com) и SAS (Statistical Analysis System) версии 6.12 (Северная Каролина, США).

Описательная статистика включала в себя определение средних значений и стандартного отклонения, 95% ДИ, расчет отношения шансов (ОШ), абсолютные и относительные частоты (в процентах). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами), вычислением ОШ.

Для анализа статистической значимости данных таблицы сопряженности использовался точный тест Фишера. ДИ в таблице сопряженности определялись по логит-методу Вольфа.

Нами построена линейная регрессионная модель с использованием метода наименьших квадратов. Нормальность

Сведения об авторах:

Деев Александр Дмитриевич – к.ф.-м.н., вед. науч. сотр. отд. эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины». ORCID: 0000-0002-7669-9714

Лакотка Полина Геннадьевна – аспирант каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0002-6055-7375

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Контактная информация:

Миронова Ольга Юрьевна – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Тел.: +7(916)173-56-99; e-mail: miroнова_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Таблица 1. Клиническая характеристика больных анемией и без нее, включенных в исследование

Характеристика	Число больных анемией (М±SD для возраста, массы тела, ИМТ), n (%)	Число больных без анемии (М±SD для возраста, массы тела, ИМТ), n (%)	95% ДИ	p
Возраст	68,6±9,9	61,05±10,73	5,19–9,98	<0,0001
Женский пол	39 (47)	243 (25,9)	0,11–0,31	<0,0001
Масса тела	81,4±15,2	85,65±16,15	-7,82–0,596	0,02
ИМТ	29,5±4,2	29,19±5,6	-0,97–1,49	0,68
Сердечная недостаточность	13 (15,7)	63 (6,7)	0,03–0,15	0,003
АГ	74 (89,2)	789 (84)	-0,03–0,13	0,2
Протеинурия	7 (8,4)	31 (3,3)	0,0089–0,094	0,018
Сахарный диабет	28 (33,7)	189 (20,1)	0,04–0,23	0,004
Заболевания почек	22 (26,5)	122 (13)	0,06–0,21	0,0002
Операции на почках	5 (6)	11 (1,2)	0,02–0,08	0,0006
Гиперурикемия	4 (4,8)	28 (3)	-0,02–0,06	0,356
Всего больных	83 (100)	940 (100)		

Примечание. Гиперурикемия – состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л); для возраста, массы тела, ИМТ данные представлены в формате среднее ± стандартное отклонение; М±SD – среднее значение ± стандартное отклонение.

Таблица 2. КА-ОПП у пациентов с анемией и без нее

Характеристика	КА-ОПП, n (%)	Без КА-ОПП, n (%)
Анемия	12 (14,5)	71 (85,5)
Нормальный уровень гемоглобина	120 (12,8)	820 (87,2)

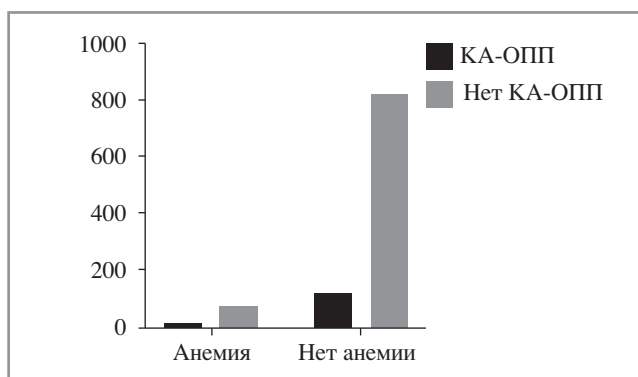


Рис. 1. КА-ОПП у пациентов с анемией и без.

распределения переменных оценивалась по методам Андерсона–Дарлинга, Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова и д’Агостино–Пирсона. Также построен график «квантиль-квантиль» (КК; QQ plot) для графической оценки нормальности распределения. С целью оценки качества линейной регрессионной модели определялся коэффициент детерминации R^2 . Для переменных, вошедших в линейную регрессионную модель, вычислен фактор инфляции дисперсии (ФИД; variance inflation factor – VIF) для выявления мультиколлинеарности. Для модели также определяли коэффициент детерминации и скорректированный коэффициент детерминации.

Результаты

Мы проанализировали данные 1023 больных со стабильной ИБС, получавших ОМТ и имеющих показания к прове-

дению КАГ с возможным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ). Из всей когорты пациентов предметом изучения стали именно страдающие анемией в соответствии с критериями ВОЗ (83 человека).

КА-ОПП в группе пациентов с анемией зафиксировано у 12 (14,5%) человек при учете относительного повышения уровня креатинина (на 25% и более от исходного), при использовании определения, учитывающего абсолютный прирост уровня сывороточного креатинина, – всего 2 (2,4%) человека. Важно отметить, что в общей группе больных соответствующие частоты КА-ОПП составили 132 (12,9%) и 18 (1,8%) с учетом двух указанных выше определений.

Табл. 2 представляет собой таблицу сопряженности, иллюстрирующую более высокую частоту КА-ОПП у пациентов с анемией (14,4 и 12,7% соответственно). При этом полученные не достигали статистической значимости ($p=0,61$, ОШ 1,19, 95% ДИ 0,63–2,24), однако можно говорить о тенденции к более частому развитию КА-ОПП у пациентов с анемией. Графически полученные результаты представлены на рис. 1.

На рис. 2 представлен КК-график оценки нормальности распределения значений модели множественной линейной регрессии. Полученный результат свидетельствует о нормальном распределении данных, что крайне важно для верного построения модели.

Нами построена модель множественной линейной регрессии. Основные факторы риска КА-ОПП, определенной по относительному приросту уровня сывороточного креатинина, вошедшие в нее, приведены в табл. 3.

Для полученной модели множественной линейной регрессии с частотой КА-ОПП по относительному приросту в процентах в качестве зависимой величины распределение не подчинялось нормальному закону по критериям Андерсона–Дарлинга, Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова и

Таблица 3. Факторы риска, вошедшие в линейную регрессионную модель

Переменная	Стандартная ошибка	95% ДИ	t	p	ФИД
Возраст	0,4069	-0,5334–1,089	0,43	0,67	1,35
Масса тела	0,004	-0,0078–0,009	0,16	0,88	4,05
ИМТ	0,014	-0,034–0,023	0,37	0,71	3,49
Женский пол	0,0985	-0,196–0,196	0,00077	0,9994	2,42
ХСН	0,09	-0,135–0,226	0,498	0,6199	1,083
Сахарный диабет	0,076	-0,129–0,176	0,309	0,759	1,3
АГ	0,113	-0,04–0,41	1,62	0,109	1,25
Креатинин исходный	0,001	-0,003–0,001	0,954	0,34	1,39
Объем контраста	0,0003	-0,0008–0,0006	0,308	0,759	1,13
Разница в значениях креатинина до и после	0,002	0,007–0,014	6,36	<0,0001	1,13

Примечание: t – t-критерий Стьюдента.

д'Агостино–Пирсона. Вероятно, это может быть обусловлено небольшим количеством наблюдений в группе пациентов с анемией.

При этом из перечисленных в табл. 3 факторов статистически значимым ($p < 0,0001$) оказалась разница в значениях уровня креатинина до и после вмешательства. Вероятно, нестабильность значений уровня креатинина у пациентов с анемией может способствовать увеличению риска развития КА-ОПП у больных со стабильной ИБС. Однако требуется дальнейшее изучение подобных колебаний как фактора риска КА-ОПП.

ФИД для всех переменных, вошедших в модель (кроме массы тела), не превышал 4 (см. табл. 3), что позволяет говорить о низкой вероятности мультиколлинеарности модели. Коэффициент детерминации и скорректированный коэффициент детерминации для полученной нами модели линейной регрессии составили 0,42 и 0,34 соответственно, что также позволяет судить о ее корректности.

Обсуждение

Роль анемии как фактора риска развития КА-ОПП продолжает изучаться, особенно у пациентов группы риска, например, с ИБС и после проведения оперативного вмешательства [8]. Также исследуется вероятность развития КА-ОПП не только вследствие внутриартериального введения КВ во время КАГ и ЧКВ, но и после проведения мультиспиральной компьютерной томографии [9]. Связь со степенью тяжести анемии установлена и для КА-ОПП, развивающегося после проведения ангиографии, т.е. внутриартериального введения КВ [10].

В нашем исследовании лишь у 83 больных из 1023 выявлена анемия. Изучение степени тяжести анемии и подобная стратификация не проводились, принимая во внимание объем выборки. Очевидно, что требуются новые исследования с соответствующими критериями включения.

Несмотря на отсутствие статистической значимости, важно отметить более высокую частоту развития КА-ОПП у пациентов с анемией (14,4 и 12,7% соответственно), что нуждается в дальнейшем изучении. Возможно, при проведении статистического анализа среди пациентов, разделенных по степени тяжести анемии, результаты окажутся более достоверными.

Давно известно, что хроническая болезнь почек сама по себе является фактором риска развития анемии [11]. В нашей

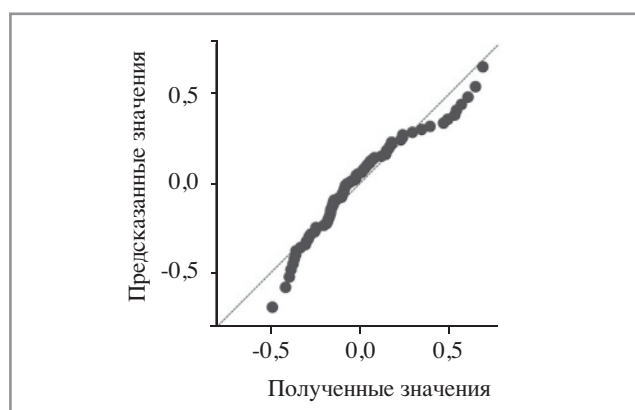


Рис. 2. График КК оценки нормальности распределения множественной линейной регрессии.

выборке пациентов со снижением СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² нет, а с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² — крайне мало для проведения отдельного анализа. Эти группы пациентов традиционно не получают во многих случаях должного объема диагностических исследований ввиду опасений лечащих врачей о развитии КА-ОПП и низкой осведомленности об эффективных методах профилактики. Изучение пациентов с хронической болезнью почек различных стадий также является важной задачей, стоящей перед учеными.

Роль анемии как фактора риска КА-ОПП обусловлена, по-видимому, усугублением повреждения вследствие гипоксии как из-за низкого уровня гемоглобина, так и из-за развивающейся вазоконстрикции как одного из механизмов КА-ОПП.

Поэтому особый интерес будут представлять работы, анализирующие анемию по этиологическому признаку и их влияние на риск развития КА-ОПП у пациентов со стабильной ИБС и сопутствующими заболеваниями.

Заключение

У пациентов с анемией и стабильной ИБС, имеющих показания к проведению исследований и вмешательств с внутриартериальным введением КВ, наблюдается тенденция к более частому развитию КА-ОПП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pistolesi V, Regolisti G, Morabito S, et al. Contrast medium induced acute kidney injury: a narrative review. *J Nephrol*. 2018;31(6):797-812. doi: 10.1007/s40620-018-0498-y
2. Li WH, Li DY, Han F, et al. Impact of anemia on contrast-induced nephropathy (CIN) in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(4):1065-70. doi: 10.1007/s11255-012-0340-8
3. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):3. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171615310406>
4. Алиментарные анемии. Доклад научной группы ВОЗ. 1970 [WHO Scientific Group on Nutritional Anaemias & World Health Organization. (1968). Nutritional anaemias: report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 13 to 17 March 1967]. World Health Organization (In Russ.)] <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40707>
5. Williams B, Mancia G, De Backer G, et al. 2018 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2018;25(6):1105-87. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200m. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
7. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellit*. 2017;20(1S):1-112. doi: 10.14341/DM7078
8. Padmanabhan H, Siau K, Curtis J, et al. Preoperative Anemia and Outcomes in Cardiovascular Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(6):1840-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.04.108
9. Murakami R, Kumita SI, Hayashi H, et al. Anemia and the risk of contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing contrast-enhanced MDCT. *Eur J Radiol*. 2013;82(10):e521-4. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.06.004
10. Sreenivasan J, Zhuo M, Khan MS, et al. Anemia (Hemoglobin ≤ 13 g/dL) as a Risk Factor for Contrast-Induced Acute Kidney Injury Following Coronary Angiography. *Am J Cardiol*. 2018;122(6):961-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.06.012
11. Astor BC, Muntner P, Levin A, et al. Association of Kidney Function With Anemia. *Arch Intern Med*. 2002;162(12):1401. doi: 10.1001/archinte.162.12.1401

Поступила 24.09.2020

Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с функциональной диспепсией: метаанализ

Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев, И.В. Маев

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Систематизация данных о распространенности выявления синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) у пациентов с функциональной диспепсией (ФД).

Материалы и методы. Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) до июля 2020 г. Дополнительно выполнялся поиск релевантных абстрактов по электронным базам данных конференций Объединенной европейской гастроэнтерологической недели (United European Gastroenterology Week – UEG), Американского колледжа гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology – ACG), Международной конференции по вопросам питания и пищевых продуктов (International Conference on Nutrition and Food – ICNF). В финальный анализ отбирались публикации, в которых применялись валидированные тесты оценки СИБР (дыхательный водородный тест с применением глюкозы или лактулозы) с подробной описательной статистикой, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ.

Результаты. В итоговый анализ включено 7 исследований с участием 1248 пациентов с ФД. Обобщенная частота СИБР у пациентов с ФД составила 34,73% (95% доверительный интервал 24,807–45,383). Выявлена значительная гетерогенность между результатами ($p < 0,0001$; $I^2 = 89,91\%$). При исключении из метаанализа исследования, в котором частота СИБР изучалась у пациентов с рефрактерной ФД, обобщенная распространенность составила 38,98% (95% доверительный интервал 28,964–49,490).

Заключение. Настоящий метаанализ продемонстрировал, что СИБР достаточно часто ассоциирован с ФД и наблюдается примерно у каждого третьего пациента с данным функциональным заболеванием желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: диспепсия, функциональная диспепсия, синдром избыточного бактериального роста.

Для цитирования: Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Маев И.В. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с функциональной диспепсией: метаанализ. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 53–58. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200433

Prevalence of small bowel bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis

Yu.A. Kucheryavyy, D.N. Andreev, I.V. Maev

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Aim. Systematization of data on the frequency of detection of the syndrome of bacterial overgrowth in the small intestine (SIBO) in patients with functional dyspepsia (FD).

Materials and methods. MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar, the Russian Science Citation Index (RSCI) through July 2020 were searched to identify studies evaluating the prevalence of SIBO in FD. In addition, a search for relevant abstracts was carried out in the electronic databases of the United European Gastroenterology Week (UEG), American College of Gastroenterology (ACG), International Conference on Nutrition and Food (ICNF). For the final analysis, publications were selected that used validated tests for the assessment of SIBO (hydrogen breath test using glucose or lactulose) with detailed descriptive statistics, allowing the resulting data to be included in the meta-analysis.

Results. The final analysis included 7 studies with 1248 patients with FD. Overall pooled prevalence of SIBO in patients with FD was 34.73% (95% CI 24.807–45.383). There was significant heterogeneity between the results ($p < 0.0001$; $I^2 = 89.91\%$). When excluded from the meta-analysis of a study in which the incidence of SIBO was studied in patients with refractory FD, the pooled prevalence was 38.98% (95% CI 28.964–49.490).

Conclusion. This meta-analysis has demonstrated that SIBO is often associated with FD and is observed in about every third patient with this functional gastrointestinal tract disease.

Keywords: dyspepsia, functional dyspepsia, bacterial overgrowth syndrome.

For citation: Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Maev I.V. Prevalence of small bowel bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 53–58. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200433

ДВТ – дыхательный водородный тест

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

СИБР – синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке

СРК – синдром раздраженного кишечника

ФД – функциональная диспепсия

ACG (American College of Gastroenterology) – Американский колледж гастроэнтерологов

Введение

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) представляет собой клинический синдром, характеризующийся значительным увеличением количества бактерий в тонкой кишке и проявляющийся симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. К наиболее частым клиническим проявлениям СИБР принято относить вздутие живота, флатуленцию, тошноту, абдоминальную боль, а также диарею [1, 2]. Согласно последним рекомендациям Американского колледжа гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology – ACG), базисом диагностики СИБР являются дыхательные водородные тесты (ДВТ) с применением глюкозы или лактулозы, а лечение должно предусматривать антибактериальную терапию с использованием неабсорбируемых или системных антибиотиков [1].

Клиническое значение СИБР определяется его способностью имитировать симптомы ряда других заболеваний ЖКТ, усложняя дифференциальную диагностику в рутинной практике [3]. В настоящий момент СИБР рассматривается как возможный патогенетический механизм в формировании ряда заболеваний, ассоциированных с изменениями моторики ЖКТ, а также альтерацией качественного и количественного состава микрофлоры кишечника [3–5]. К настоящему времени накопилось достаточно много данных о частой ассоциации СИБР с воспалительными заболеваниями кишечника, целиакией, хроническим панкреатитом, неалкогольной жировой болезнью печени, циррозом печени, а также функциональными заболеваниями ЖКТ [6–12].

В настоящий момент в структуре функциональных заболеваний ЖКТ наиболее распространенными нозологическими единицами у взрослых являются синдром раздраженного кишечника (СРК) и функциональная диспепсия (ФД) [13]. Согласно обобщенным данным двух наиболее релевантных систематических обзоров, распространенность этих заболеваний как в развитых, так и в развивающихся странах колеблется в среднем от 10 до 20% [14, 15]. При этом для СРК и ФД достаточно часто характерен перекрест, потенциально свидетельствующий об определенной общности патогенетических механизмов, лежащих в основе этих заболеваний [16, 17]. Последние метаанализы демонстрируют, что СИБР достаточно часто выявляется у пациентов с СРК, с обобщенной частотой от 35,5 до 38% [11, 12]. Вместе с тем распространенность СИБР у пациентов с ФД изучена в меньшей степени [4, 5]. В одном из ранних исследований с применением ДВТ с лактулозой на небольшой выборке пациентов с ФД показано, что частота СИБР в этой когорте превышает 50% [18]. В другой работе, проведенной в Японии, продемонстрировано, что у 7% пациентов с рефрактерной ФД выявлен СИБР по данным ДВТ с глюкозой, а последующая 7-дневная антибактериальная терапия в этой группе привела не только к разрешению СИБР, но и к преодолению рефрактерности, ассоциированной с регрессом симптоматики ФД [19]. Таким образом, представляется, что клиническое значение СИБР у пациентов с ФД является недооцененным.

Цель метаанализа – систематизация данных о распространенности СИБР у пациентов с ФД.

Материалы и методы

Поиск исследований

Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) до июля 2020 г. В названных базах нами анализировались заголовки и абстракты. Для поиска использовалась следующая комбинация ключевых слов: «диспепсия», или «функциональная диспепсия», или «ФД», «синдром избыточного бактериального роста», или «СИБР», или «избыточный», а также их аналоги на английском языке (для поиска в международных базах данных). В базе данных MEDLINE/PubMed использовались следующие поисковые команды: «dyspepsia» [Title/Abstract] AND «small intestinal bacterial overgrowth» [Title/Abstract] или «hydrogen breath» [Title/Abstract]. Дополнительно проводился поиск релевантных абстрактов по электронным базам данных конференций Объединенной европейской гастроэнтерологической недели (United European Gastroenterology Week – UEG), ACG, Международной конференции по вопросам питания и пищевых продуктов (International Conference on Nutrition and Food – ICNF). В случае дублирования одной публикации в разных электронных базах данных в финальный анализ отбиралась только одна.

Критерии отбора исследований

Критерии включения в метаанализ: релевантные публикации в периодических рецензируемых зарубежных и российских изданиях; релевантные публикации в сборниках конгрессов; публикации с подробной описательной статистикой, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ; исследования на взрослой популяции пациентов; исследования с применением валидированных тестов оценки СИБР в соответствии с рекомендациями ACG 2020 г.: ДВТ с применением глюкозы или лактулозы [1].

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 19.1.7 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Результаты представлены в виде обобщенной частоты СИБР у пациентов с ФД (в процентах) и 95% доверительного интервала (ДИ). Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи Cochrane's Q-критерия и I^2 -критерия. При результатах $p < 0,05$ и $I^2 > 50$ констатировалось наличие значимой гетерогенности. Вероятность наличия значимого публикационного смещения оценивалась при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета корреляционного теста Бегга–Мазумдара и теста регрессии Эггера.

Результаты

Поиск исследований

Поиск по электронным базам данных выявил 44 работы для последующего анализа. Из них 19 исследований исключили, так как они не являлись оригинальными работами (15 – обзоры; 3 – экспериментальные работы; 1 – прочие нереле-

Сведения об авторах:

Кучерявый Юрий Александрович – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0001-7760-2091

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. Тел.: +7(495)609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Характеристика отобранных исследований

Исследование	Страна	Методология определения СИБР	Число пациентов с ФД, n
M. Costa и соавт., 2012 [18]	Бразилия	ДВТ с лактулозой	23
S. Shimura и соавт., 2016 [19]	Япония	ДВТ с глюкозой	28
S. Ramanathan и соавт., 2017 [20]	Индия	ДВТ с глюкозой	50
G. Petzold и соавт., 2019 [21]	Германия	ДВТ с лактулозой/глюкозой/фруктозой	207
B. Nojkov и соавт., 2019 [22]	США	ДВТ с глюкозой	737
B. Adriana и соавт., 2019 [23]	Гватемала	ДВТ с лактулозой	47
C. Chojnacki и соавт., 2020 [24]	Польша	ДВТ с лактулозой	156



Рис. 1. CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований.

вантные работы). Отобранные 25 работ детально анализировались на соответствие критериям включения и наличие дублирующихся результатов, после чего 18 исследований исключили (рис. 1). В итоге 7 оригинальных исследований, отвечающих критериям, включены в настоящий метаанализ (см. таблицу) [18–24].

Характеристика включенных исследований

В итоговый анализ включено 7 исследований с участием 1248 пациентов с ФД, выполненных в Бразилии [18], Японии [19], Индии [20], Германии [21], США [22], Гватемале [23] и Польше [24]. В 3 исследованиях в качестве метода определения СИБР применялся ДВТ с лактулозой [18, 23, 24], в

других 3 работах – ДВТ с глюкозой [19, 20, 22] и в 1 работе использовался комплексный подход с несколькими вариантами ДВТ [21].

Частота выявления СИБР

Обобщенная частота СИБР у пациентов с ФД составила 34,73% (95% ДИ 24,807–45,383). При анализе использовалась модель случайного эффекта, так как выявили значительную гетерогенность между результатами ($p < 0,0001$; $I^2 = 89,91\%$); рис. 2. При исключении из анализа исследования, в котором частота СИБР изучалась у пациентов с рефрактерной ФД [19], обобщенная распространенность СИБР составила 38,98% (95% ДИ 28,964–49,490). Дополнительно мы исключили из анализа исследования с общей выборкой пациентов меньше 50 человек [18, 19, 23]. При таком сценарии обобщенная частота СИБР у пациентов с ФД оказалась фактически полностью сопоставимой с основной выборкой – 34,25% (95% ДИ 23,110–46,361).

Вероятность наличия публикационного смещения оценена при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета теста Бегга–Мазумдара и теста регрессии Эггера. При визуальном анализе воронкообразной диаграммы рассеяния (рис. 3) существенной асимметрии не выявлено. Помимо этого, наличие значимого публикационного смещения исключено по результатам теста Бегга–Мазумдара (Kendall's tau b -0,14286; $p = 0,32615$) и теста регрессии Эггера ($p = 0,47513$).

Обсуждение

ФД является одним из наиболее распространенных заболеваний ЖКТ, проявляющимся болью или жжением в эпигастрии, а также чувством переполнения или раннего насы-

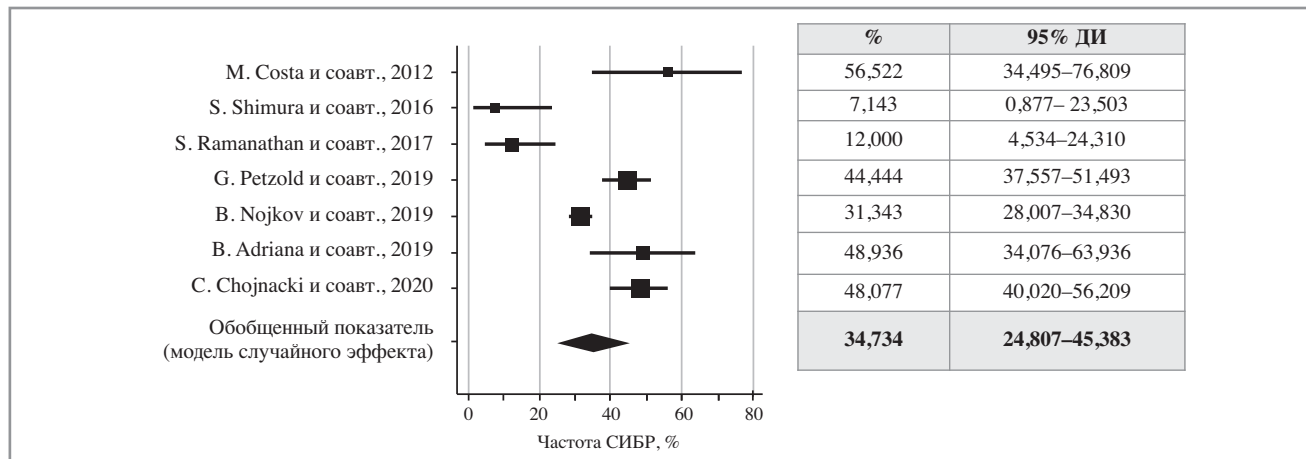


Рис. 2. Форест-диаграмма, демонстрирующая обобщенную частоту СИБР у пациентов с ФД.

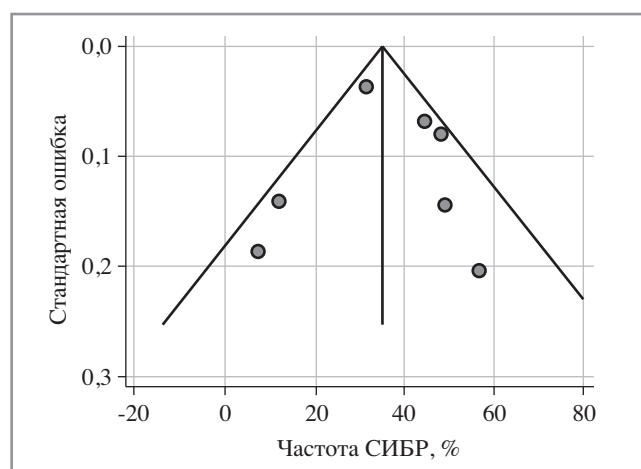


Рис. 3. Воронкообразная диаграмма рассеяния для оценки вероятности наличия публикационного смещения.

щения, значительно снижающими качество жизни больного [25, 26]. Согласно последней работе, систематизирующей эпидемиологические данные о ФД в разных регионах мира, показано, что распространенность заболевания в западной популяции составляет 9,8–20,2%, а в восточной – 5,3–12,8% [27]. Многочисленными исследованиями, проведенными к настоящему времени, продемонстрировано, что изолированная ФД встречается относительно редко и, как правило, данное патологическое состояние сочетается с другими функциональными заболеваниями ЖКТ, наиболее часто с СРК [16, 17, 26]. Патогенетические механизмы этих функциональных заболеваний ЖКТ к настоящему времени плохо изучены [26]. Вместе с тем на популяционном уровне достаточно часто отмечается перекрест СРК и СИБР, тогда как сочетание СИБР и ФД изучено в меньшей степени [3–5].

В проведенных к настоящему времени исследованиях частота СИБР у пациентов с ФД варьирует в широком диапазоне – от 7,1 до 56,5% [18–24]. Настоящий метаанализ, объединивший результаты 7 исследований, продемонстрировал, что обобщенная частота СИБР у пациентов с ФД составила 34,73% (95% ДИ 24,807–45,383). Безусловно, эти данные требуют дальнейшей верификации, учитывая субоптимальные показатели чувствительности и специфичности ДВТ в диагностике СИБР, а также тот факт, что большинство пациентов с ФД принимают ингибиторы протонной помпы, способные индуцировать СИБР. Так, в недавнем метаанализе G. Losurdo и соавт. (2020 г.) показано, что чувствительность и специфичность ДВТ с лактулозой составляют 42,0 и 70,6%, а ДВТ с глюкозой – 54,5 и 83,2% [28]. В свою очередь в метаанализе T. Su и соавт. (2018 г.), обобщившем результаты 19 исследований (более 7 тыс. пациентов), показано, что у лиц, принимающих ингибиторы протонной помпы, риск развития СИБР значительно выше (отношение шансов 1,71; 95% ДИ 1,20–2,43), чем в популяции, не принимающей эти препараты [29]. Вместе с тем недооценивать роль СИБР в генезе ФД не стоит.

Полученные в настоящем метаанализе данные достаточно близки к результатам последних метаанализов, анализировавших распространенность СИБР у пациентов с СРК и продемонстрировавших частоту от 35,5 до 38% [11, 12]. Учитывая частый перекрест ФД и СРК, вполне вероятно, что СИБР, ассоциированный с альтерацией кишечного микробиома, может играть непосредственную роль в формировании этих заболеваний, по крайней мере примерно у 1/3 пациентов [3, 5, 30]. Экспериментальные и клинические исследования, проведенные

к настоящему времени, продемонстрировали, что качественные и количественные изменения кишечного микробиома (вследствие антибиотикотерапии, диетических факторов и/или перенесенного острого инфекционного гастроэнтерита) способны оказывать негативное влияние на структурно-функциональную стабильность плотных контактов кишечника [31–33]. Компрометация плотных контактов приводит к повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника и поступлению различных внутрипросветных факторов в собственную пластинку слизистой, способствуя активации резидентных иммунокомпетентных клеток [34, 35]. Действительно, к настоящему времени появляется все больше данных об увеличении количества тучных клеток и эозинофилов в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, что подчеркивает потенциальную роль воспалительных механизмов в патогенезе ФД [32, 33]. Так, в недавнем метаанализе L. Du и соавт. (2018 г.), обобщившем результаты 37 исследований, продемонстрировано, что у пациентов с ФД по сравнению с группой контроля отмечается увеличение количества тучных клеток (стандартизованная разность средних – СРС 0,66, 95% ДИ 0,20–1,13; $p=0,005$) и эозинофилов (СРС 0,95, 95% ДИ 0,66–1,24; $p<0,001$) в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки [36]. Данные клетки являются эффекторными и в случае активации вырабатывают большое количество цитокинов, способных оказывать влияние на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, тем самым индуцируя возникновение феномена висцеральной гиперчувствительности и/или моторно-тонических нарушений гастродуоденальной зоны, которые проявляются развитием симптоматики ФД [37]. Эти данные косвенно подтверждаются субоптимальной эффективностью традиционных методов медикаментозного лечения ФД [38, 39]. Не исключено, что персистирующий СИБР у больных ФД может определять рефрактерность к стандартным подходам к фармакотерапии этого функционального заболевания ЖКТ, что показано в упомянутом исследовании S. Shimura и соавт. (2016 г.) [19].

Полученные данные демонстрируют необходимость своевременной диагностики и коррекции СИБР у пациентов с ФД. В рамках лечения СИБР целесообразно использовать неабсорбируемый антибиотик рифаксимин- α (Альфа Нормикс®), эффективно подавляющий избыточный рост бактерий в кишечнике [40]. Рифаксимин- α необратимо связывается с β -субъединицей ДНК-зависимой РНК-полимеразы, что приводит к ингибированию синтеза РНК и белков бактерий, способствуя снижению патогенной кишечной бактериальной нагрузки [40]. В одном из последних метаанализов, включившем в себя 32 исследования (1331 пациент), показано, что применение рифаксими- α приводит к эффективному разрешению СИБР в 72,9% (95% ДИ 65,5–79,8) [41]. Обращают на себя внимание результаты недавнего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по применению рифаксими- α у пациентов с ФД [42]. В рамках этой работы 86 пациентов с ФД рандомизированы на 2 группы: 1-я группа получала рифаксимин- α 400 мг 3 раза в сутки, а 2-я – плацебо на протяжении 2 нед. Период наблюдения за больными составил 8 нед. К этому сроку в группе, принимавшей рифаксимин- α , число пациентов, которые отмечали значительное разрешение симптоматики (адекватное облегчение), статистически выше, чем в группе контроля (78% против 52%, $p=0,02$) [42].

Заключение

Настоящий метаанализ продемонстрировал, что СИБР достаточно часто ассоциирован с ФД и наблюдается при-

мерно у каждого третьего пациента с данным функциональным заболеванием ЖКТ. Низкая эффективность стандартных методов фармакотерапии ФД у части пациентов может быть во многом обусловлена персистирующим

СИБР, который требует своевременной диагностики и коррекции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):165-78. doi: 10.14309/ajg.0000000000000501
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Ивашкина Н.Ю. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: клиническое значение, критерии диагностики и терапевтическая тактика. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2016;3:118-25 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Ivashkina NYu. Syndrome of bacterial overgrowth in the small intestine: clinical significance, diagnostic criteria and therapeutic tactics. *Infectious Diseases: News. Opinions. Training*. 2016;3:118-25 (In Russ.)].
3. Losurdo G, Salvatore D'Abramo F, et al. The Influence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Digestive and Extra-Intestinal Disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3531. doi: 10.3390/ijms21103531
4. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Клинические и патогенетические параллели функциональной диспепсии и синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(24):40-4 [Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Clinical and pathogenetic parallels of functional dyspepsia and the syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine. *Effective pharmacotherapy*. 2020;16(24):40-4 (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-24-40-44
5. Tziatzios G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Papanikolaou IS, et al. Is small intestinal bacterial overgrowth involved in the pathogenesis of functional dyspepsia? *Med Hypotheses*. 2017;106:26-32. doi: 10.1016/j.mehy.2017.07.005
6. Shah A, Morrison M, Burger D, et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(6):624-35. doi: 10.1111/apt.15133
7. Losurdo G, Marra A, Shahini E, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and celiac disease: A systematic review with pooled-data analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(6). doi: 10.1111/nmo.13028
8. Capurso G, Signoretti M, Archibugi L, et al. Systematic review and meta-analysis: Small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2016;4(5):697-705. doi: 10.1177/2050640616630117
9. Wijarnpreecha K, Lou S, Watthanasuntorn K, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(5):601-8. doi: 10.1097/MEG.0000000000001541
10. Maslennikov R, Pavlov C, Ivashkin V. Small intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2018;12(6):567-76. doi: 10.1007/s12072-018-9898-2
11. Shah A, Talley NJ, Jones M, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):190-201. doi: 10.14309/ajg.0000000000000504
12. Chen B, Kim JJ, Zhang Y, et al. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2018;53(7):807-18. doi: 10.1007/s00535-018-1476-9
13. de Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M, et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(6):639-48. doi: 10.20524/aog.2018.0314
14. Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol*. 2006;12(17):2661-6. doi: 10.3748/wjg.v12.i17.2661
15. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:71-80. doi: 10.2147/CLEP.S40245
16. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:401-9. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.020
17. von Wulffen M, Talley NJ, Hammer J, et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):480-6. doi: 10.1007/s10620-018-5343-6
18. Costa MB, Azeredo IL Jr, Marciano RD, et al. Evaluation of small intestine bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia through H2 breath test. *Arq Gastroenterol*. 2012;49(4):279-83. doi: 10.1590/s0004-28032012000400009
19. Shimura S, Ishimura N, Mikami H, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Refractory Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(1):60-8. doi: 10.5056/jnm15116
20. Ramanathan S, Karunakaran P, Shaikh Mohamed K, et al. A study on the role of small intestinal bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia. *IAIM*. 2017;4(5):88-97.
21. Petzold G, Amanzada A, Gress TM, et al. High Prevalence of Pathological Hydrogen Breath Tests in Patients with Functional Dyspepsia. *Digestion*. 2019;100(3):186-91. doi: 10.1159/000494718
22. Nojkov B, Baker J, Watts L, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) in Functional Dyspepsia (FD): Does Dyspeptic Symptom Pattern Make a Difference? *Am J Gastroenterol*. 2019;114:S293-S294. doi: 10.14309/01.ajg.0000591544.75510.8d
23. Adriana B, Antonio B, Matthew D, et al. Gastric Fermentation in Functional Dyspepsia. *Gastroenterol Hepatol Intl J*. 2019;4(1). doi: 10.23880/gjih-16000145
24. Chojnacki CJ, Konrad P, Błńska A, et al. Usefulness of the hydrogen breath test in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterol Rev*. 2020;15. doi: 10.5114/pg.2020.92690
25. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150(6):1380-92. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
26. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):4-11 [Andreyev DN, Zaborovsky AV, Trukhmanov AS, et al. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):4-11 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11
27. Mahadeva S, Ford AC. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(2):167-74. doi: 10.1111/nmo.12657
28. Losurdo G, Leandro G, Ierardi E, et al. Breath Tests for the Non-invasive Diagnosis of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020;26(1):16-28. doi: 10.5056/jnm19113
29. Su T, Lai S, Lee A, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol*. 2018;53(1):27-36. doi: 10.1007/s00535-017-1371-9
30. Salem AE, Singh R, Ayoub YK, et al. The gut microbiome and irritable bowel syndrome: State of art review. *Arab J Gastroenterol*. 2018;19(3):136-41. doi: 10.1016/j.ajg.2018.02.008
31. Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):29-34. doi:

- 10.26442/20751753.2019.8.190539 [Andreev DN. The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):29-34 (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2019.8.190539
32. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Мед. совет*. 2020;5:87-95 [Andreev DN, Dicheva DT. A breach in the intestinal permeability as a factor of etiopathogenesis of functional gastrointestinal diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;5:87-95 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-87-95]
33. Farré R, Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:193-217. doi: 10.1007/164_2016_107
34. Camilleri M, Oduyebo I, Halawi H. Chemical and molecular factors in irritable bowel syndrome: current knowledge, challenges, and unanswered questions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;311(5):G777-G784. doi: 10.1152/ajpgi.00242.2016
35. Ng QX, Soh AYS, Loke W, et al. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res*. 2018;11:345-9. doi: 10.2147/JIR.S174982
36. Du L, Chen B, Kim JJ, et al. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(4):e13304. doi: 10.1111/nmo.13304
37. Miwa H, Oshima T, Tomita T, et al. Recent understanding of the pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center. *J Gastroenterol*. 2019;54(4):305-11. doi: 10.1007/s00535-019-01550-4
38. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD011194. doi: 10.1002/14651858.CD011194.pub3
39. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, et al. Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(2):233-43. doi: 10.1038/s41395-018-0258-6
40. Calanni F, Renzulli C, Barbanti M, Viscomi GC. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. *J Antibiot (Tokyo)*. 2014;67(9):667-70. doi: 10.1038/ja.2014.106
41. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5):604-16. doi: 10.1111/apt.1392
42. Tan VP, Liu KS, Lam FY, et al. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(6):767-76. doi: 10.1111/apt.13945

Поступила 14.07.2020

Апробация и валидация русской версии опросника для оценки качества жизни у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью GERD-HRQL

Т.И. Ионова^{1,2}, А.В. Зинковская², Е.А. Маевская³, Т.П. Никитина^{1,2}, Н.М. Порфирьева², Н.В. Черемушкина³, Р.И. Шабуров^{3,4}, Ю.А. Кучерявый^{3,5}, И.В. Маев³

¹Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

²РОО «Международный центр исследования качества жизни», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ЧУЗ «Центральная клиническая больница "РЖД-Медицина"», Москва, Россия;

⁵АО «Ильинская больница», Красногоorsk, Московская область, Россия

Резюме

Цель. Апробировать русскую версию опросника GERD-HRQL для оценки качества жизни у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в фокусной популяции больных ГЭРБ, а также оценить ее психометрические свойства – надежность, валидность и чувствительность.

Материалы и методы. В исследование включены 57 больных ГЭРБ: средний возраст – 45,8±12,4 года, 72% – женщины, 68% – пациенты с неэрозивной рефлюксной болезнью, 84% имели пищеводные проявления ГЭРБ. Пациенты заполняли опросник GERD-HRQL и общий опросник качества жизни RAND SF-36 во время планового визита к гастроэнтерологу; некоторые больные заполняли опросник GERD-HRQL дважды для оценки его воспроизводимости и чувствительности.

Результаты. По результатам апробации отмечено, что опросник понятен и прост в заполнении для пациентов, отражает основной перечень проблем, характерных для больных ГЭРБ. Наиболее частыми и актуальными для пациентов симптомами, влияющими на качество жизни, по данным опросника GERD-HRQL, были изжога (100% больных) и вздутие живота (84% больных). В процессе валидации продемонстрированы высокая надежность и валидность русской версии GERD-HRQL, а также ее чувствительность как к изменениям в процессе лечения, так и клинически обусловленным различиям в состоянии пациентов. Суммарный балл по GERD-HRQL выше в следующих группах: а) у пациентов с наличием пищеводных проявлений по сравнению с пациентами без пищеводных проявлений; б) у пациентов с наличием осложнений ГЭРБ по сравнению с пациентами без осложнений; в) у пациентов, имеющих сопутствующую патологию верхних отделов желудочно-кишечного тракта, по сравнению с пациентами без таковой патологии; г) у пациентов с эрозивным эзофагитом по сравнению с пациентами, имеющими неэрозивную рефлюксную болезнь ($p<0,05$).

Заключение. Разработанная русская версия опросника GERD-HRQL обладает высокими психометрическими свойствами и может применяться в российской популяции больных ГЭРБ в научных исследованиях и клинической практике.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, качество жизни, симптомы, валидация опросника, GERD-HRQL.

Для цитирования: Ионова Т.И., Зинковская А.В., Маевская Е.А. и др. Апробация и валидация русской версии опросника для оценки качества жизни у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью GERD-HRQL. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (12): 59–66. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200434

Testing and validation of the Russian version of quality of life questionnaire in patients with GERD – GERD-HRQL

T.I. Ionova^{1,2}, A.V. Zinkovskaya², E.A. Mayevskaya³, T.P. Nikitina^{1,2}, N.M. Porfirieva², N.V. Cheremushkina³, R.I. Shaburov^{3,4}, Yu.A. Kucheryavy^{3,5}, I.V. Maev³

¹Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg, Russia;

²Multinational Center for Quality of Life Research, Saint Petersburg, Russia;

³Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁴Central Clinic Hospital "RZD-Medicine", Moscow, Russia;

⁵Ilyinsky Hospital, Krasnogorsk, Moscow region, Russia

Aim. This study aimed to test the Russian version of GERD-HRQL in the focus group of patients with GERD, as well as to evaluate its psychometric properties – reliability, validity and sensitivity.

Materials and methods. The total of 57 patients with GERD (mean age – 45.8±12.4 years, 72% – women, 68% – patients with not erosive reflux disease, 84% had esophageal manifestations of GERD) were enrolled into the study. All the patients filled out the Russian version of GERD-HRQL and generic quality of life questionnaire RAND SF-36 during the routine visit to the gastroenterologist. According to the results of testing of GERD-HRQL, it was clear and easy to complete for patients and reflected the main concerns specific for GERD patients. The most frequent and bothersome symptoms/problems which interfered with quality of life in GERD patients were heartburn (100% of patients) and bloating (84% of patients). During the validation procedure, the high reliability and validity of the Russian version of GERD-HRQL were demonstrated. It was shown that the tool was sensitive both to changes over time and to clinically determined differences in patients' status.

Results. The Total GERD-HRQL Score was significantly higher (worse quality of life) in the following groups: a) patients who had esophageal manifestations of GERD vs those without esophageal manifestations of GERD; b) patients with GERD complications vs those without GERD complications, c) patients with comorbidities of upper gastrointestinal tract vs without those comorbidities; d) patients with erosive esophagitis vs with non-erosive reflux disease ($p<0.05$).

Conclusion. The developed Russian version of the GERD-HRQL questionnaire proved to have high psychometric properties and may be used in the Russian population of GERD patients both in research studies and in a real clinical practice.

Keywords: GERD, quality of life, symptoms, questionnaire, validation, GERD-HRQL.

For citation: Ionova T.I., Zinkovskaya A.V., Mayevskaya E.A., et al. Testing and validation of the Russian version of quality of life questionnaire in patients with GERD – GERD-HRQL. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (12): 59–66. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200434

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь
ЭЭ – эрозивный эзофагит

Введение

Эффективность лечения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) определяется правильно установленным диагнозом с использованием базовых клинических и эндоскопических методов, а также дополнительных подходов – валидированных опросников, манометрии высокого разрешения и рН-импедансометрии, контрастной рентгенографии, с учетом коморбидности, назначением обособленной фармакотерапии, что в комплексе преследует цель контроля симптомов, заживления дефектов слизистой пищевода и улучшения качества жизни больного ГЭРБ [1–8].

Использование информации, полученной напрямую от пациента, при анализе клинических проявлений заболевания и оценке динамики симптомов в процессе лечения способствует реализации пациентоориентированного подхода при ведении больных ГЭРБ. В этой связи представляется актуальным мониторинг качества жизни и симптомов у больных ГЭРБ с использованием стандартизированных опросников. Одним из стандартизированных опросников для оценки качества жизни у больных ГЭРБ, успешно применяемым во всем мире в рамках научных исследований и в клинической практике, является опросник GERD-HRQL (разработан проф. В. Велановичем, США) [9, 10]. Опросник состоит из 11 вопросов и позволяет оценить симптомы/проблемы, влияющие на качество жизни, которые наиболее часто встречаются у больных ГЭРБ, а также удовлетворенность пациента своим состоянием. Ответы на вопросы оцениваются по 5-балльной шкале Ликерта для каждого симптома/проблемы. Также определяют суммарный балл опросника GERD-HRQL, представляющий собой сумму баллов по 10 симпто-

мам/проблемам. Суммарный балл, равный «0», является самым лучшим возможным значением и свидетельствует об отсутствии симптомов/проблем у пациента, суммарный балл, равный «50», – самый худший возможный результат в отношении симптомов и проблем, связанных с ГЭРБ.

С учетом востребованности применения стандартизированных опросников для оценки состояния больных ГЭРБ в отечественной гастроэнтерологии представляется чрезвычайно актуальной разработка и валидация русской версии опросника GERD-HRQL для дальнейшего его использования как в рамках научных исследований, так и в клинической практике с целью улучшения качества медицинской помощи больным ГЭРБ.

Разработка опросника на другом языке включает два этапа: I этап – языковая и культурная адаптация, II этап – оценка психометрических свойств (валидация) созданного опросника [11, 12]. Перевод, языковая и культурная адаптация, а также пилотное тестирование русской версии опросника GERD-HRQL выполнены на I этапе нашего исследования [13]. Для завершения процедуры разработки русской версии GERD-HRQL необходимо провести его апробацию в фокусной популяции пациентов и оценить его психометрические свойства – надежность, валидность и чувствительность. После проведения этих 2 этапов опросник может быть рекомендован для применения в научных исследованиях и клинической практике у больных ГЭРБ.

Цель исследования – апробация и валидация русской версии опросника GERD-HRQL для возможности ее дальнейшего применения у больных ГЭРБ в клинической практике и научных исследованиях.

Материалы и методы

Участники исследования. Исследование проводили на базе ЧУЗ «ЦКБ "РЖД-Медицина"» (до января 2020 – НУЗ «ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД»). Протокол исследования рассмотрен и одобрен Локальным этическим комитетом НУЗ «ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД». Перед началом исследования получено письменное информированное согласие каждого пациента. В исследование включали пациентов 18 лет и старше с верифицированным диагнозом ГЭРБ, критериями исключения являлись выраженная соматическая патология, а также выраженные когнитивные и психические нарушения, препятствующие заполнению опросника и получению адекватной информации от пациента. Пациенты заполняли опросник GERD-HRQL, а также общий опросник оценки качества жизни RAND SF-36 во время планового визита к гастроэнтерологу. Некоторые больные заполняли опросник GERD-HRQL дважды: паци-

Сведения об авторах:

Ионова Татьяна Ивановна – д.б.н., проф., рук. отд. мониторинга качества жизни Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ, председатель совета РОО МЦИКЖ. ORCID: 0000-0002-9431-5286

Зинковская Анна Васильевна – специалист по биostatистике РОО МЦИКЖ. ORCID: 0000-0002-7028-0496

Маевская Евгения Андреевна – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-3323-3279

Порфирьева Наталия Михайловна – науч. сотр. РОО МЦИКЖ. ORCID: 0000-0003-3329-2743

Черемушкина Наталья Васильевна – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-6387-1001

Шабуров Рафик Исхакович – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», глав. врач ЧУЗ «ЦКБ "РЖД-Медицина"». ORCID: 0000-0001-9741-0150

Кучерявый Юрий Александрович – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», зав. отд. гастроэнтерологии АО «Ильинская больница». ORCID: 0000-0001-7760-2091

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д.м.н, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Контактная информация:

Никитина Татьяна Павловна – к.м.н., врач-методист отд. мониторинга качества жизни Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ, рук. отд. планирования научных исследований РОО МЦИКЖ. Тел.: +7(962)710-17-12; e-mail: tnikitina_74@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8279-8129

Таблица 1. Общая характеристика больных ГЭРБ

Показатель	n (%)
Форма ГЭРБ	
НЭРБ	39 (68)
ЭЭ	18 (32)
Осложнения ГЭРБ	
Нет	49 (86)
Есть	7 (12)
Нет данных	1 (2)
Пищеводные проявления	
Нет	8 (14)
Есть	48 (84)
Нет данных	1 (2)
Наличие сопутствующей патологии верхних отделов ЖКТ	
Нет	29 (51)
Есть	28 (49)
ИМТ, кг/м²	
Масса тела в пределах нормы	33 (58)
Дефицит массы тела	1 (2)
Избыточная масса тела	12 (21)
Ожирение I степени	8 (14)
Ожирение II степени	3 (5)
Статус курения	
Курильщики	21 (37)
Не курят	36 (63)
Предшествующее лечение ГЭРБ	
Проводилось	31 (54)
Не проводилось	26 (46)
Лечение ГЭРБ в настоящее время	
Основная терапия	15 (26)
Поддерживающая терапия	20 (35)
Основная и поддерживающая терапия	22 (39)

енты в стабильном состоянии – через 2 нед после первого визита (эти данные использовались для оценки воспроизводимости опросника), пациенты, которым назначена новая антирефлюксная терапия, – через 4 нед после первого визита (эти данные использовали для оценки чувствительности опросника к изменению во времени на фоне терапии). Врачи вносили социодемографическую и клиническую информацию в карту больного.

Методы оценки психометрических свойств опросника. Валидация русской версии опросника GERD-HRQL включала оценку его психометрических свойств – валидности, надежности и чувствительности. Анализ валидности включал оценку конструктивной, дискриминантной и конвергентной валидности. Конструктивную валидность опросника GERD-HRQL проверяли с помощью изучения его структуры факторным анализом. Анализ надежности проводили с помощью оценки внутреннего постоянства путем вычисления коэффициента α -Кронбаха, а также оценки воспроизводимости инструмента с помощью метода «тест–ретест» в группе больных со стабильным состоянием. Дискриминантную валидность оценивали методом известных групп (known-groups method). Для этого сравнивали суммарный балл по опроснику GERD-HRQL в разных группах больных:

- пациенты с наличием пищеводных проявлений и пациенты без пищеводных проявлений;
- пациенты с наличием осложнений ГЭРБ и пациенты без осложнений ГЭРБ;
- пациенты, имеющие сопутствующую патологию верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и пациенты без сопутствующей патологии ЖКТ;
- пациенты с разными клиническими формами ГЭРБ (неэрозивная рефлюксная болезнь – НЭРБ или эрозивный эзофагит – ЭЭ).

Конвергентную валидность оценивали с помощью корреляционного анализа с внешним критерием, в качестве которого рассматривали шкалы опросника RAND SF-36. Опросник SF-36 состоит из 36 вопросов, которые формируют 8 шкал: «Физическое функционирование», «Ролевое физическое функционирование», «Боль», «Общее здоровье», «Жизнеспособность», «Социальное функционирование», «Ролевое эмоциональное функционирование» и «Психическое здоровье». Показатели по шкалам SF-36 выражают в баллах от 0 до 100; чем выше балл по шкале опросника SF-36, тем лучше показатель качества жизни.

Для оценки чувствительности GERD-HRQL проводили анализ изменений суммарного балла по опроснику в процессе лечения в группе больных, заполнивших опросник до начала антирефлюксной терапии и через 1 мес после начала лечения.

Статистический анализ данных. Данные представлены в виде количества наблюдений, среднего арифметического значения, стандартного отклонения, диапазона и процентных долей. При выборе критерия проверки статистической значимости различий между анализируемыми показателями основывались на характере распределения данных. При сравнении двух групп пользовались критерием сравнения для двух выборок – t -критерием Стьюдента. При сравнении двух связанных групп в динамике использовали критерий Вилкоксона. Для анализа структуры русской версии опросника GERD-HRQL проведен разведочный факторный анализ с использованием метода главных компонент и способом вращения варимакс при условии минимального собственного значения фактора ≥ 1 . Для анализа использовали все опросники GERD-HRQL, заполненные пациентами в разных точках исследования. Для оценки связи между показателями использовали ранговую корреляцию Спирмена или корреляцию Пирсона. Корреляционную связь рассматривали как очень слабую при $r=0-0,3$, слабую – при $r=0,3-0,5$, среднюю – при $r=0,5-0,7$, высокую – при $r=0,7-0,9$, очень высокую – при $r=0,9-1$.

Все тесты двусторонние, различия между сравниваемыми группами признавали статистически значимыми при уровне $p<0,05$. Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения SPSS 23.0 и Statistica 10.0.

Результаты

В исследование включены 57 пациентов с верифицированным диагнозом ГЭРБ. Средний возраст больных составил 45,8 года (стандартное отклонение – 12,4 года); диапазон возраста: 23 года – 75 лет. Соотношение по полу: мужчины/женщины – 16/41 (28%/72%).

В табл. 1 представлена общая характеристика больных, включенных в исследование.

В соответствии с результатами фиброгастроскопии, у 32% больных установлен ЭЭ (из них у 8 пациентов – эзофагит степени А, у 9 пациентов – эзофагит степени В); среди осложнений ГЭРБ отмечены следующие: хронический фарингит, осиплость голоса, хронический кашель, пищевод

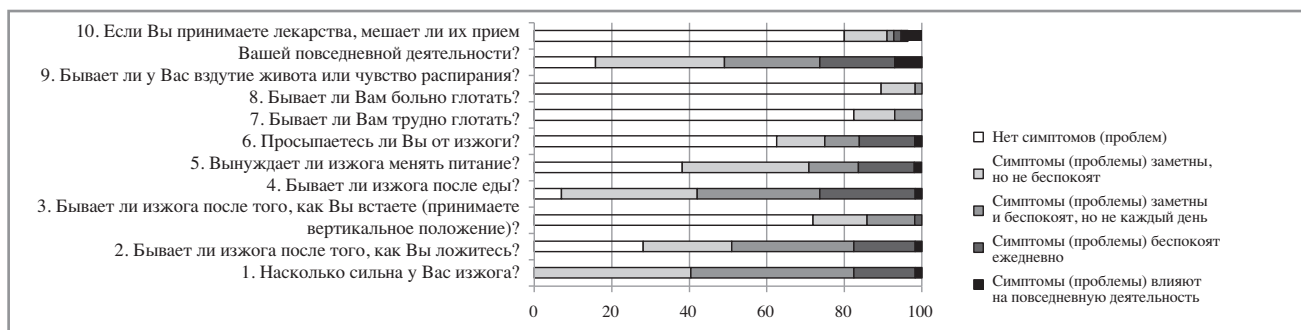


Рис. 1. Распределение больных в выборке согласно показателям симптомов/проблем по опроснику GERD-HRQL.

Барретта, хронический ларингит; у половины больных имелась сопутствующая патология верхних отделов ЖКТ (хронический/эрозивный гастрит, хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, функциональная диспепсия, билиарный спазм, аутоиммунный гепатит). Избыточный вес или ожирение имели 40% больных. Курильщиками являлись 37% больных. Основную терапию получали 26% пациентов (ингибиторы протонной помпы), поддерживающую (антациды) – 35% пациентов, остальные пациенты (39%) получали комбинацию основной и поддерживающей терапии.

Апробация русской версии опросника GERD-HRQL

В рамках апробации русской версии опросника GERD-HRQL анализировали следующее: его понятность и легкость заполнения пациентами, качество данных заполнения опросника, оценка симптомов/проблем, связанных с ГЭРБ, в фокусной популяции больных. В целом опросник понятен и не вызывал трудностей в заполнении. Среднее время заполнения составило 2 (1–8) мин. Для анализа качества данных заполнения опросника оценивали процент пропущенных данных на всем массиве заполненных форм. Опросники заполнены полностью в подавляющем большинстве случаев: доля пропущенных данных – 1,5%. Этот результат сопоставим с данными, полученными при использовании оригинальной версии опросника. Согласно V. Velanovich и соавт., пропущенные данные при заполнении опросника GERD-HRQL составляют 1–2% [10]. Это свидетельствует о хорошей заполняемости опросника.

Распределение больных согласно показателям симптомов/проблем ГЭРБ по опроснику GERD-HRQL (в виде процентных долей от количества наблюдений) представлено на рис. 1.

Все пациенты испытывали какие-либо симптомы/проблемы. Отдельно проведен анализ степени выраженности симптома/проблемы по опроснику GERD-HRQL. Крайняя степень выраженности симптома/проблемы (5 баллов по GERD-HRQL) не отмечена ни в одном случае, за исключением проблемы, связанной с приемом лекарств: 2 (3,6%) пациента указали, что прием лекарств настолько им мешал, что не позволял заниматься повседневной деятельностью. В то же время у большинства пациентов (80%) данной проблемы вообще не было (0 баллов по GERD-HRQL). Все пациенты отметили у себя изжогу (от 1 до 4 баллов по GERD-HRQL); при этом 40,4% пациентов отметили, что замечали у себя изжогу, но она их не беспокоила; 15,8% пациентов изжога ежедневно причиняла беспокойство. Подавляющее число пациентов испытывали изжогу после еды (93%); при этом более 1/2 (56%) пациентов отметили, что изжога после еды беспо-

койла их, а у 2 (2%) пациентов эта проблема была выражена в крайней степени и влияла на повседневную деятельность. Также большинство пациентов испытывали вздутие живота или чувство распирания (84%), при этом 1/3 (33%) пациентов данный симптом не причинял беспокойства, 1/4 (24,6%) пациентов указали, что симптом беспокоит их, но не каждый день, у 1/4 симптом представлял значительную проблему. Такая проблема, как боль при глотании, имела только у 6 (10%) больных, причем только 1 пациенту из их числа данная проблема иногда причиняла беспокойство. Средний суммарный балл по опроснику GERD-HRQL составил 9,8 балла (стандартное отклонение – 5,8), медиана – 9,0 (диапазон – 1–28). Больше половины пациентов (57,4%) придерживались нейтрального ответа на вопрос об удовлетворенности своим состоянием («и да, и нет»).

Оценка психометрических свойств русской версии опросника GERD-HRQL

Конструктивная валидность русской версии опросника GERD-HRQL. Анализ структуры опросника проведен с использованием 10 вопросов, отражающих симптомы/проблемы, связанные с ГЭРБ. В ходе факторного анализа извлечены 2 фактора (фактор I – вопросы 1, 2, 3, 4, 5, 6; фактор II – вопросы 6, 7, 10). Вопросы 8 и 9 не сгруппированы данными факторами и представляют собой отдельные вопросы (факторы III и IV). Один вопрос (6: «Просыпаетесь ли Вы от изжоги?») группируется и фактором I, и фактором II. Только 2 фактора и 2 отдельных вопроса описывают 74,1% дисперсии. В табл. 2 представлены значения факторных нагрузок для вопросов, сгруппированных факторами.

Для проверки устойчивости структуры рассчитывали коэффициент α Кронбаха с поочередным удалением вопросов, объединенных одним фактором. При поочередном удалении 1 из 6 вопросов, сгруппированных фактором I, и одного из 3 вопросов, сгруппированных фактором II, отмечено уменьшение величины стандартизованного коэффициента α Кронбаха для соответствующего фактора, что свидетельствует об устойчивой структуре инструмента.

Таким образом, показана устойчивая структура инструмента, свидетельствующая об удовлетворительной конструктивной валидности русской версии опросника GERD-HRQL. Устойчивость структуры инструмента свидетельствует о корректном проведении языковой и культурной адаптации на предыдущем этапе и является основой для возможности проведения корректной оценки симптомов/проблем, влияющих на качество жизни у больных ГЭРБ.

Надежность русской версии опросника GERD-HRQL. При анализе надежности методом оценки внутреннего постоянства для 10 вопросов, связанных с симпто-

Таблица 2. Факторные нагрузки для вопросов опросника GERD-HRQL

Симптомы/проблемы	Фактор I	Фактор II	Фактор III	Фактор IV
1. Насколько сильна у Вас изжога?	0,842	0,194	-0,002	0,189
2. Бывает ли изжога после того, как Вы ложитесь?	0,783	0,364	-0,002	0,064
3. Бывает ли изжога после того, как Вы встаете (принимаете вертикальное положение)?	0,740	-0,378	0,002	0,058
4. Бывает ли изжога после еды?	0,778	0,233	0,050	0,251
5. Вынуждает ли изжога менять питание?	0,518	0,401	0,078	0,462
6. Просыпаетесь ли Вы от изжоги?	0,574	0,585	0,149	0,089
7. Бывает ли Вам трудно глотать?	0,389	0,609	0,032	0,189
8. Бывает ли Вам больно глотать?	0,020	-0,025	0,990	0,024
9. Бывает ли у Вас вздутие живота или чувство распирания?	0,143	-0,013	0,021	0,945
10. Если Вы принимаете лекарства, мешает ли их прием Вашей повседневной деятельности?	0,073	0,795	-0,128	-0,066

Таблица 3. Корреляции между показателями симптомов/проблем по GERD-HRQL при заполнении опросника с интервалом 10–14 дней

Симптомы/проблемы	г-Спирмена*
1. Насколько сильна у Вас изжога?	0,920
2. Бывает ли изжога после того, как Вы ложитесь?	0,847
3. Бывает ли изжога после того, как Вы встаете (принимаете вертикальное положение)?	1,000
4. Бывает ли изжога после еды?	0,811
5. Вынуждает ли изжога менять питание?	0,907
6. Просыпаетесь ли Вы от изжоги?	1,000
7. Бывает ли Вам трудно глотать?	0,542
8. Бывает ли Вам больно глотать?	0,791
9. Бывает ли у Вас вздутие живота или чувство распирания?	0,855
10. Если Вы принимаете лекарства, мешает ли их прием Вашей повседневной деятельности?	–
Суммарный балл по GERD-HRQL	г-Пирсона* 0,917

*Все коэффициенты корреляции статистически значимы при $p < 0,05$.

мами/проблемами при ГЭРБ, получено значение коэффициента α Кронбаха, равное 0,828. При определении воспроизводимости инструмента с помощью метода «тест–ретест» проверяли процент соответствий и оценивали корреляции между показателями симптомов/проблем по GERD-HRQL при заполнении опросника с интервалом 10–14 дней ($n=18$). Получен высокий процент соответствий (75–100%) между показателями, полученными при заполнении пациентами в стабильном состоянии опросника с интервалом 10–14 дней, для следующих вопросов: «Насколько сильна у Вас изжога?» – 90%, «Бывает ли изжога после того, как Вы встаете (принимаете вертикальное положение)?» – 100%, «Бывает ли изжога после еды?» – 75%, «Вынуждает ли изжога менять питание?» – 85%, «Просыпаетесь ли Вы от изжоги?» – 95%, «Бывает ли Вам трудно глотать?» – 90%, «Бывает ли Вам больно глотать?» – 95%, «Если Вы принимаете лекарства, мешает ли их прием Вашей повседневной деятельности?» – 100%. Для остальных вопросов процент соответствий ответов ниже: «Бывает ли изжога после того, как Вы ложитесь?» – 65%, «Бывает ли у Вас вздутие живота или чувство распирания?» – 60%. Корреляции между показателями симптомов/проблем на двух визитах представлены в табл. 3.

Продемонстрирована статистически значимая положительная высокая корреляция (пункты 2, 4, 8, 9; г-Спирмена 0,79–0,86; $p < 0,05$) или очень высокая корреляция (пункты 1, 3, 5, 6; г-Спирмена 0,91–1,0; $p < 0,05$) между показателями

симптомов/проблем при заполнении опросника с интервалом 10–14 дней, кроме пункта 7: «Бывает ли Вам трудно глотать?», для которого выявлена статистически значимая положительная слабая корреляция (г-Спирмена 0,542; $p < 0,05$). Также показана статистически значимая положительная очень высокая корреляция между значениями суммарного балла по GERD-HRQL (г-Пирсона 0,917; $p < 0,001$) при заполнении опросника с интервалом 10–14 дней.

Результаты оценки внутреннего постоянства и воспроизводимости инструмента свидетельствуют о надежности русской версии опросника GERD-HRQL. Можно утверждать, что инструмент позволяет осуществлять достаточно точную оценку симптомов/проблем, оказывающих влияние на качество жизни больных ГЭРБ.

Дискриминантная валидность русской версии опросника GERD-HRQL. В основе анализа дискриминантной валидности русской версии опросника GERD-HRQL была оценка чувствительности инструмента к клинически обоснованным различиям между группами больных ГЭРБ. В ходе анализа методом «известных групп» выполняли сравнение суммарного балла по GERD-HRQL в следующих группах:

- пациенты с наличием пищеводных проявлений и пациенты без пищеводных проявлений;
- пациенты с наличием осложнений ГЭРБ и пациенты без осложнений;

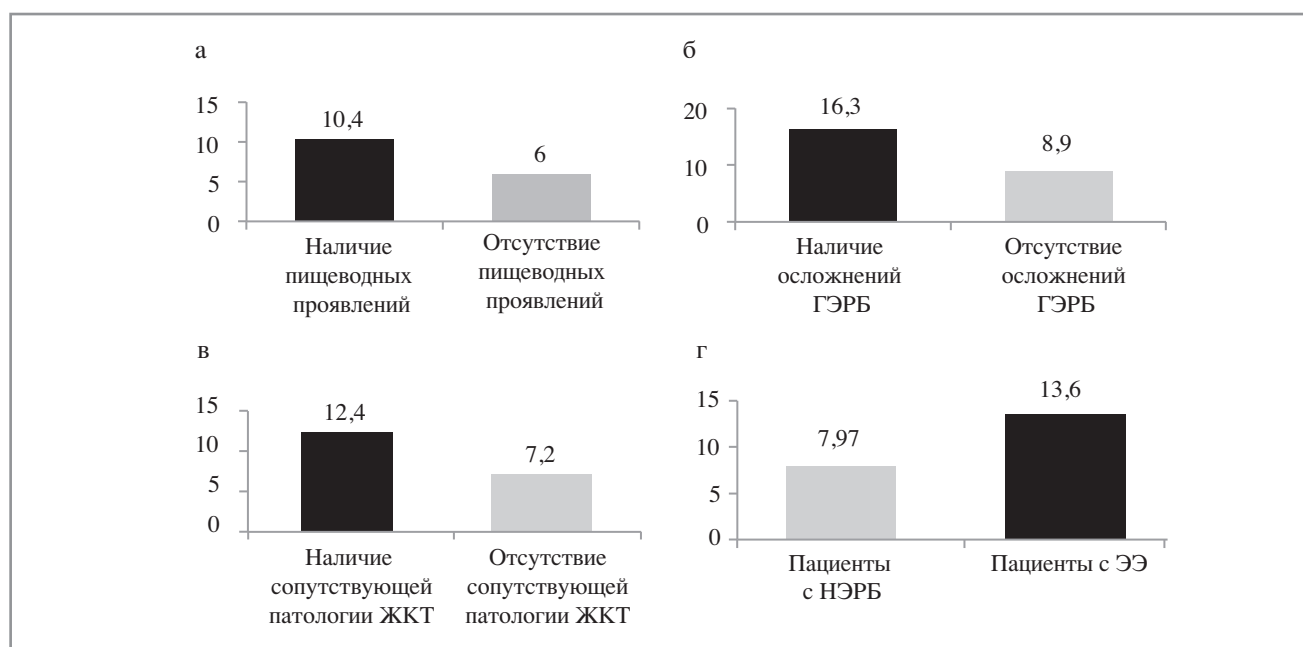


Рис. 2. Средние значения суммарного балла по GERD-HRQL в разных группах больных: а – наличие и отсутствие пищеводных проявлений; б – наличие и отсутствие осложнений ГЭРБ; в – наличие и отсутствие сопутствующей патологии верхних отделов ЖКТ; г – НЭРБ и ЭЭ; $p < 0,05$.

в) пациенты, имеющие сопутствующую патологию верхних отделов ЖКТ и пациенты без сопутствующей патологии верхних отделов ЖКТ;

г) пациенты с НЭРБ и пациенты с ЭЭ.

У пациентов с наличием пищеводных проявлений суммарный балл по GERD-HRQL статистически значимо выше, чем у пациентов с отсутствием пищеводных проявлений (10,4 против 6,0; t -критерий Стьюдента, $p = 0,048$); у пациентов с наличием осложнений ГЭРБ суммарный балл по GERD-HRQL статистически значимо выше, чем у пациентов с отсутствием осложнений ГЭРБ (16,3 против 8,9; t -критерий Стьюдента, $p = 0,001$); у пациентов, имеющих сопутствующую патологию верхних отделов ЖКТ, суммарный балл по GERD-HRQL статистически значимо выше, чем у пациентов, не имеющих сопутствующей патологии верхних отделов ЖКТ (12,4 против 7,2; t -критерий Стьюдента, $p < 0,001$); у пациентов с НЭРБ суммарный балл по GERD-HRQL статистически значимо ниже, чем у пациентов с ЭЭ (7,97 против 13,6; t -критерий Стьюдента, $p < 0,001$); **рис. 2.**

Таким образом, на основании выявленных значимых различий суммарного балла по опроснику GERD-HRQL между группами больных с разными клиническими формами, разным течением заболевания и наличием/отсутствием сопутствующей патологии верхних отделов ЖКТ продемонстрирована высокая чувствительность инструмента к различиям в состоянии больных ГЭРБ. Эти данные характеризуют удовлетворительную дискриминантную валидность русской версии опросника GERD-HRQL.

Конвергентная валидность русской версии опросника GERD-HRQL. В процессе корреляционного анализа выявили статистически значимую отрицательную слабую корреляцию ($r = 0,331 - 0,498$; $p < 0,05$) между суммарным баллом по GERD-HRQL и показателями шкал «Физическое функционирование», «Ролевое физическое функционирование», «Боль», «Жизнеспособность», «Социальное функционирование» и «Психическое здоровье», а также сред-

нюю корреляцию ($r = 0,531$; $p < 0,001$) со шкалой «Общее здоровье» по опроснику SF-36. Полученные результаты свидетельствуют о том, что нарушение качества жизни вследствие ГЭРБ определяется сходно при использовании специального опросника для больных ГЭРБ – GERD-HRQL и при использовании общего опросника качества жизни – SF-36. Чем больше выражены симптомы/проблемы, влияющие на качество жизни у больных ГЭРБ по опроснику GERD-HRQL, тем хуже показатели физического, эмоционального и социального функционирования, ролевого функционирования, жизнеспособности и общего здоровья по опроснику SF-36. Таким образом, можно утверждать, что в результате тестирования показана удовлетворительная конвергентная валидность русской версии опросника GERD-HRQL.

Чувствительность русской версии опросника GERD-HRQL. Анализ чувствительности русской версии опросника GERD-HRQL к изменениям во времени проводили на основании оценки изменений суммарного балла по GERD-HRQL в группе пациентов, которым проводилась интенсивная антирефлюксная терапия ($n = 24$). Сравнивали показатели до и через 4 нед после начала терапии ГЭРБ. Средние значения суммарного балла по GERD-HRQL до и через 4 нед терапии ГЭРБ представлены на **рис. 3.**

Через 4 нед после начала интенсивной антирефлюксной терапии ГЭРБ выявлено статистически значимое уменьшение, почти в 3 раза, суммарного балла по GERD-HRQL: 13,3 против 5,0 (критерий Вилкоксона, $p < 0,001$). Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что русская версия опросника GERD-HRQL чувствительна к изменениям в состоянии пациентов с ГЭРБ, обусловленным эффектом антирефлюксной терапии.

Обсуждение

Проведена апробация русской версии опросника GERD-HRQL для оценки симптомов/проблем, влияющих

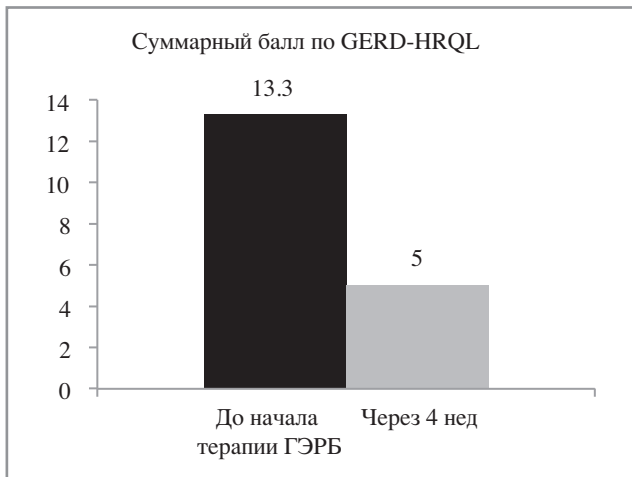


Рис. 3. Средние значения суммарного балла по GERD-HRQL до и через 4 нед после начала терапии ГЭРБ; $p < 0,001$.

на качество жизни у больных ГЭРБ, и тестирование его психометрических свойств. На I этапе, результаты которого опубликованы ранее [13], проведены перевод, языковая и культурная адаптации, а также пилотное тестирование русской версии опросника. В процессе I этапа сформирована тест-версия GERD-HRQL на русском языке, эквивалентная оригиналу и соответствующая этнолингвистическим особенностям популяции. По оценке специалистов-гастроэнтерологов, опроснику свойственны высокие показатели содержательной валидности GERD-HRQL – понятность, удобство оценки и полнота оценки, а по оценкам пациентов продемонстрирована высокая внешняя валидность инструмента [13].

Для того чтобы русская версия GERD-HRQL могла быть использована в дальнейшем для больных ГЭРБ в клинической практике и научных исследованиях, необходимо проведение ее апробации в фокусной популяции больных и валидации с целью оценки психометрических свойств инструмента [14].

Методы, выбранные для валидации русской версии опросника GERD-HRQL, основаны на подходах, использованных при проверке психометрических свойств оригинальной версии опросника GERD-HRQL [9, 10], а также аналогичного инструмента для оценки качества жизни у больных ГЭРБ [15] и ориентированы на определение информативности инструмента при ведении больных ГЭРБ в клинической практике. Ключевыми психометрическими характеристиками, которые проверяли в ходе тестирования русской версии опросника GERD-HRQL для оценки пригодности его применения в клинической практике, являлись надежность, т.е. способность инструмента выполнять точную оценку симптомов/проблем у больного ГЭРБ, чувствительность инструмента к клиническим различиям в состоянии больных (дискриминантная валидность) и чувствительность к изменению во времени.

Важным результатом исследования, дополняющим данные, полученные при разработке оригинальной версии опросника, является проверка устойчивости структуры русской версии GERD-HRQL с помощью факторного анализа. Продemonстрированная устойчивость структуры инструмента свидетельствует об удовлетворительной конструктивной валидности русской версии и в существенной степени определяет приемлемость ее использования для оценки симптомов/проблем у больных ГЭРБ.

Результаты оценки внутреннего постоянства и воспроизводимости инструмента указывают на надежность русской версии опросника GERD-HRQL. Полученная величина коэффициента α Кронбаха (0,828) сопоставима с данными, полученными для оригинальной версии опросника [10], и характеризует высокое внутреннее постоянство его русской версии. Так же, как и при валидации оригинальной версии GERD-HRQL, нами показана хорошая воспроизводимость русской версии инструмента при повторном его заполнении пациентами в стабильном состоянии.

В результате исследования продемонстрированы удовлетворительные характеристики дискриминантной валидности русской версии опросника GERD-HRQL. Возможность определять различия показателей симптомов/проблем ГЭРБ между пациентами в зависимости от клинических признаков, таких как форма заболевания, наличие пищеводных проявлений, наличие осложнений ГЭРБ и сопутствующей патологии верхних отделов ЖКТ, показанная в данной работе, является очень важным свойством опросника и свидетельствует о достоверности и информативности данных, которые можно получить при его использовании у пациентов с разным клиническим течением и разной формой заболевания. Актуальными и обоснованными в контексте анализа конвергентной валидности являются полученные нами данные корреляционного анализа между суммарным баллом по GERD-HRQL и показателями шкал опросника SF-36. По аналогии с результатами, показанными ранее для оригинальной версии инструмента, нами установлена отрицательная (слабая) связь между показателями симптомов/проблем по GERD-HRQL и показателями шкал качества жизни опросника SF-36: чем выше выраженность симптомов/проблем по суммарному баллу опросника, тем ниже показатели по шкалам опросника SF-36.

Важным результатом валидации русской версии опросника GERD-HRQL является оценка его чувствительности к изменениям во времени. Как и авторами оригинальной версии опросника, нами продемонстрирована способность инструмента определять изменения показателей симптомов/проблем по GERD-HRQL в процессе лечения. У пациентов, получающих новую антирефлюксную терапию, наблюдали существенное снижение суммарного балла по опроснику. Полученные данные открывают перспективу применения русской версии GERD-HRQL для оценки ответа на лечение у больных ГЭРБ [9, 16, 17].

Таким образом, все результаты, полученные в ходе апробации и валидации, позволяют утверждать, что разработанная в соответствии с международными стандартами и апробированная в российской популяции больных ГЭРБ русская версия опросника GERD-HRQL является надежным, валидным и чувствительным инструментом для оценки симптомов/проблем у пациентов с ГЭРБ и может использоваться в клинической практике и научных исследованиях отечественной гастроэнтерологии.

Заключение

В результате исследования проведена апробация и валидация русской версии опросника GERD-HRQL. Полученные результаты продемонстрировали, что разработанная русская версия опросника имеет хорошие психометрические свойства. В процессе валидации показано, что русская версия GERD-HRQL является надежным, валидным и чувствительным инструментом для оценки симптомов/проблем у пациентов с ГЭРБ.

Разработанная русская версия опросника GERD-HRQL может применяться в российской популяции больных ГЭРБ как в научных исследованиях, так и клинической практике. Имеются перспективы ее использования при мониторинге больных с целью оценки эффекта терапии. Применение опросника GERD-HRQL в клинической практике может способствовать реализации пациенториентированного подхода при ведении больных ГЭРБ и совершенствованию отечественной системы медицин-

ской помощи этой категории гастроэнтерологических пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Такеда», однако это не оказало влияния на результаты выполненного анализа и их представление в рамках данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Достижения в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Фарматека*. 2007;2:49-52 [Maev IV, Kucheryavyy UA. Advances in the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Farmateca*. 2007;2:49-52 (In Russ.)].
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):75-95 [Ivashkin VT, Mayev IV, Trukhmanov AS, et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2017;27(4):75-95 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95
3. Blackshaw LA, Bordin DS, Brock C, et al. Pharmacologic treatments for esophageal disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1325(1):23-39. doi: 10.1111/nyas.12520
4. Бордин Д.С. Как выбрать ингибитор протонной помпы больному ГЭРБ? *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2010;2:53-8 [Bordin DS. How to choose a proton pump inhibitor for a patient with gastroesophageal reflux disease? *Exp Clin Gastroenterol*. 2010;2:53-8 (In Russ.)]
5. Кайбышева В.О., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С. и др. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;(23)5:15-24 [Results of a multicenter observational study on the use of the international GerdQ questionnaire for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2013;(23)5:15-24 (In Russ.)].
6. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2013;15(2):9-14 [Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Prospects for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2013;15(2):9-14 (In Russ.)].
7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):4-11 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YA, Shaburov RI. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Therapeutic Archive*. 2019;91(8):4-11 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000387
8. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А. и др. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76-83 [Maev IV, Barkalova EV, Ovsepyan MA, et al. Possibilities of pH impedance and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Therapeutic Archive*. 2017;89(2):76-83 (In Russ.)].
9. Velanovich V. The development of the GERD-HRQL symptom severity instrument. *Dis Esophagus*. 2007;20(2):130-4. doi: 10.1111/j.1442-2050.2007.00658.x
10. Velanovich V, Vallance SR, Gusz JR, et al. Quality of life scale for gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg*. 1996;183(3):217-24. doi: 0.1111/j.1442-2050.2007.00658.x
11. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*. 2000;25(24):3186-91. doi: 10.1097/00007632-200012150-00014
12. Ионова Т.И. Принципы языковой и культурной адаптации опросников оценки качества жизни. *Вестник Межнационального центра исследования качества жизни*. 2018;31-32:12-7 [Ionova TI. Principles of linguistic and cultural adaptation of quality of life questionnaires. *Bulletin of Multinational Center for Quality of Life Research*. 2018;31-32:12-7 (In Russ.)].
13. Ионова Т.И., Никитина Т.П., Маевская Е.А. и др. Разработка русской версии опросника для оценки качества жизни у больных ГЭРБ – GERD-HRQL. *Терапевтический архив*. 2020;92(8) [Ionova TI, Nikitina TP, Mayevskaya EA, et al. Development of the Russian version of quality of life questionnaire in patients with GERD – GERD-HRQL. 2020;92(8) (In Russ.)] doi: 10.26442/00403660.2020.08.000658
14. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: РАЕН, 2012 [Novik AA, Ionova TI. Guidelines for Research on Quality of Life in Medicine. Moscow: RAEN, 2012 (In Russ.)].
15. Chan Y, Ching JYL, Cheung CMY, et al. Development and validation of a disease-specific quality of life questionnaire for gastro-oesophageal reflux disease: the GERD-QOL questionnaire. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(3):452-60. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04187.x
16. Castelijns PS, Ponten JE, Vd Poll MC, et al. Quality of life after Nissen fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease: Comparison between long- and short-term follow-up. *J Minim Access Surg*. 2018;14(3):213-20. doi: 10.4103/jmas.JMAS_75_17
17. De Castro Santos G, Da Mota PR, Fabrini DS, et al. Evaluation of Health-Related Quality of Life (HRQL) in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) Before and After Nissen Fundoplication Surgery. *Bras J Videoendoscopic Sur*. 2010;3(1):24-9. https://www.sobracil.org.br/revista/jv030301/bjvs030301_024.pdf

Поступила 15.07.2020

Ремоделирование сосудов с нарушением внутрисердечной гемодинамики у пациентов пожилой возрастной категории, сопряженное с клинико-кластерной, нейрокогнитивной и биомаркерной гетерогенностью при мультифокальном атеросклерозе

А.Х. Хасанов^{1,2}, Б.А. Бакиров¹, Р.А. Давлетшин¹, Л.Б. Новикова¹, Д.А. Кудлай^{3,4}

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

²ГБУЗ Республики Башкортостан «Больница скорой медицинской помощи», Уфа, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Изучение ремоделирования сонных артерий с нарушением внутрисердечной гемодинамики при мультифокальном атеросклерозе (МФА), а также оценка основных параметров дислипидемии, апоптоза, оксидативного стресса у пациентов высокого сосудистого риска пожилой возрастной категории (61–75 лет) в условиях Регионального сосудистого центра Уфы.

Материалы и методы. В зависимости от преимущественного поражения сосудистого бассейна больные методом иерархического анализа категориальных переменных разделены на 3 кластера согласно клинической манифестации атеросклеротического поражения сердца, головного мозга и артерий нижних конечностей, подтвержденных коронароангиографией, ультразвуковой доплероскопией магистральных артерий головы и нижних конечностей. У 96 из них имелся МФА с преимущественным поражением сердца (1-й кластер), у 96 – МФА с преобладанием поражений сонных артерий (2-й кластер), у 96 больных с ишемией нижних конечностей (3-й кластер). На госпитальном этапе проводили электрокардиографию, эхокардиографию, по показаниям – магнитно-резонансную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, при необходимости ультразвуковое исследование малого таза. Определение 8-ОН-дезоксигуанозина, аннексина-5 (Ан-5) и антител к Ан-5 (ААн-5) в крови с помощью иммуноферментного анализа выполнили всем обследованным больным МФА, а также стандартный биохимический скрининг для исследования липидограммы.

Результаты. Нами установлено, что наиболее часто в разных сочетаниях и с разной степенью выраженности, по нашим данным, наблюдаются: 1. Клиническая манифестация атеросклеротического поражения сердца (1-й кластер) преимущественно за счет перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе в сочетании с артериальной гипертензией III стадии с увеличением толщины комплекса интима–медиа и стенозированием правой общей сонной артерии, дилатацией левого желудочка, а также более высокой концентрацией ААн-5_{lgM} (антитела класса иммуноглобулинов М к Ан-5) и липопротеина (а) как фактора риска ишемической болезни сердца, атеросклероза, атеротромбоза. 2. Гемодинамически значимые нарушения магистральных артерий головы у пациентов 2-го кластера преимущественно с острым ишемическим нарушением мозгового кровообращения, при котором отмечалось развитие гипертрофии левого желудочка с увеличением размеров левого предсердия и наличием атеросклеротической бляшки правой и левой общей сонной артерии. Более высокая распространенность перенесенного инсульта при этом сочеталась с выраженным когнитивным дефицитом среди пациентов 2-го кластера с наименьшим уровнем Ан-5, увеличением общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. 3. Суммарная тяжесть состояния у больных гемодинамической ишемией с клинической манифестацией сосудистого поражения нижних конечностей сопровождалась с преимущественным ростом стабильной стенокардии II функционального класса, синдрома Лериша с окклюзией подвздошных, поверхностных бедренных артерий, наличия у них инсулиннезависимого сахарного диабета 2-го типа, который в этой группе установлен в 59,4% наблюдений, сочетавшегося с более высокой концентрацией маркера оксидативного стресса 8-ОН-дезоксигуанозина и гипертриглицеридемией.

Заключение. Построение 3-кластерной модели у пациентов высокого сосудистого риска пожилой возрастной категории показало взаимовлияние кардиокаротидного коморбидного фона на клиническое разнообразие системного сосудистого поражения при МФА с развитием ремоделирования магистральных артерий и нарушений внутрисердечной гемодинамики, сопряженные с лабораторными изменениями при оценке основных параметров дислипидемии, маркеров апоптоза, оксидативного стресса.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острое и хроническое нарушение мозгового кровообращения, артериальная гипертензия, перемежающаяся хромота, хроническая артериальная ишемия нижних конечностей, кластерный анализ, ремоделирование, дислипидемия, маркеры апоптоза, оксидативного стресса.

Для цитирования: Хасанов А.Х., Бакиров Б.А., Давлетшин Р.А. и др. Ремоделирование сосудов с нарушением внутрисердечной гемодинамики у пациентов пожилой возрастной категории, сопряженное с клинико-кластерной, нейрокогнитивной и биомаркерной гетерогенностью при мультифокальном атеросклерозе. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 67–74. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200428

Vascular remodeling with violations of intracardiac hemodynamics in patients older age category, combined with the clinical-cluster, neurocognitive and biomarker heterogeneity in multifocal atherosclerosis

A.Kh. Khasanov^{1,2}, B.A. Bakirov¹, R.A. Davletshin¹, L.B. Novikova¹, D.A. Kudlay^{3,4}

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Emergency Hospital, Ufa, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴State Research Center "Institute of Immunology", Moscow, Russia

Aim. Study of the remodeling of the carotid arteries with violation of intracardiac hemodynamics in patients with MFA, and the estimation of the main parameters of dyslipidemia, apoptosis, and oxidative stress in patients with high vascular risk older age group (61–75 years) in a Regional vascular center of Ufa.

Materials and methods. Depending on the predominant lesion of the vascular pool, patients were divided into 3 clusters by the method of hierarchical analysis of categorical variables according to the clinical manifestation of atherosclerotic lesions of the heart, brain and lower limb arteries confirmed by coronary angiography, ultrasound Doppler of the main arteries of the head and lower extremities. 96 of them were IPA with a primary lesion of the heart (1st cluster), the 96 – IPA with a predominance of lesions of the carotid arteries (2nd cluster), 96 patients with ischemia of lower extremities (3rd cluster). At the hospital stage, electrocardiography, echocardiography, magnetic resonance imaging of the chest and abdomen, ultrasound of the OBP and kidneys, if necessary, ultrasound of the pelvis were performed. Determination of 8-ON-deoxyguanosine, annexin-5 (An-5) and Aan-5 in blood by ELISA was performed in all patients with MFA, as well as standard biochemical screening for lipidogram examination.

Results. We have found that most often in different combinations and with different degrees of severity according to our data are observed: 1. Clinical manifestation of atherosclerotic heart disease (cluster 1) mainly due to its history in combination with stage III hypertension with increasing thickness of intima-media complex and stenosis of the right WASP, left ventricular dilatation, as well as a higher concentration of Aan-5_{lgM} and LP-A as a risk factor for coronary heart disease, atherosclerosis, atherothrombosis. 2. Hemodynamically significant violations of the main arteries of the head in patients of the 2nd cluster mainly with acute ischemic cerebral circulation, in which there was a development of left ventricular hypertrophy with an increase in the size of the left atrium and the presence of atherosclerotic plaque of the right and left WASP. The higher prevalence of stroke was combined with a marked cognitive deficit among patients of cluster 2 with the lowest level of An-5, an increase in total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol. 3. The total severity of the condition in patients with hemodynamic ischemia with clinical manifestation of vascular lesions of the lower extremities was accompanied by a predominant increase in stable angina with FC2, Ierish syndrome with occlusion of the iliac, superficial femoral arteries, the presence of insulin-independent type 2 diabetes, which in this group was established in 59.4% of cases, combined with a higher concentration of the marker of oxidative stress 8-ON-deoxyguanosine and hypertriglyceridemia.

Conclusion. The construction of a three-cluster model in patients at high vascular risk of the elderly age category showed the interaction of cardio-carotid comorbid background on the clinical diversity of systemic vascular lesions in MFA with the development of remodeling of the main arteries and disorders of intracardiac hemodynamics associated with laboratory changes in the assessment of the main parameters of dyslipidemia, apoptosis markers, oxidative stress.

Key words: multifocal atherosclerosis, coronary heart disease, myocardial infarction, acute and chronic cerebrovascular accident, hypertension, intermittent claudication, chronic lower limb ischemia, cluster analysis, remodeling, dyslipidemia, markers of apoptosis, oxidative stress.

For citation: Khasanov A.Kh., Bakirov B.A., Davletshin R.A., et al. Vascular remodeling with violations of intracardiac hemodynamics in patients older age category, combined with the clinical-cluster, neurocognitive and biomarker heterogeneity in multifocal atherosclerosis. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (12): 67–74. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200428

ААн-5 – антитела к аннексину-5

ААн-5_{lgM} – антитела класса иммуноглобулинов М к аннексину-5

АГ – артериальная гипертензия

Ан-5 – аннексин-5

АТБ – атеросклеротическая бляшка

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ИМ – инфаркт миокарда

ЛЖ – левый желудочек

ЛП (а) – липопротеин (а)

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МФА – мультифокальный атеросклероз

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОСА – общая сонная артерия

СД – сахарный диабет

ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХАИНК – хроническая артериальная ишемия нижних конечностей

ХС – холестерин

8-ОН-ДОГ – 8-ОН-дезоксигуанозин

Ig – иммуноглобулин

MMSE (Mini-mental State Examination) – шкала оценки психического статуса

Введение

Преждевременное сосудистое старение и невысокая продолжительность жизни вызваны окислительным стрессом, при котором отмечается биологическая деградация клеток, связанная с ранним развитием атеросклероза, одним из индикаторов которой служат дефекты программированной гибели клеток (апоптоз) и усиление процессов окисления липидов, которые способствуют прогрессированию

мультифокального атерогенеза [1–3]. В качестве одного из маркеров апоптоза рассматривается аннексин-5 (Ан-5) из семейства белков-аннексинов, обладающих структурным сходством и функциональной способностью связываться с фосфолипидами клеточных мембран [4]. Основной функцией Ан-5 является участие в процессе свертывания крови посредством мощной антикоагулянтной способности [5, 6].

Благодаря многим исследованиям в культуре клеток установлено, что окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) могут стимулировать артериальный апоптоз [7, 8]. С одной стороны, апоптоз, имеющий место в областях атеросклеротического поражения, играет роль в устранении дефектов эндотелиальных клеток, формировании стержня некроза в разрыве бляшки или ее растрескивании, с другой – при высокой нагрузке окислительного стресса ме-

Сведения об авторах:

Бакиров Булат Ахатович – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0002-3297-1608

Давлетшин Рашид Ахметович – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0002-6629-983X

Новикова Лилия Бареевна – д.м.н., проф., зав. каф. неврологии и нейрохирургии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0001-8469-163

Кудлай Дмитрий Анатольевич – д.м.н., проф. Института фармации, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"». ORCID: 0000-0003-1878-4467

Контактная информация:

Хасанов Азат Хамитович – к.м.н., доц. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ, врач-терапевт ПДО ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи». Тел.: +7(347)255-22-30; e-mail: azat.hasanov.71@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8728-0161

ханизмы программированной гибели клеток ослабевают, и в организме накапливается количество репликативных уставших клеток, неспособных выполнять свои функции [9]. Одним из следствий окислительного стресса на молекулярном уровне является повреждение нуклеиновых кислот, вызванное действием активных форм кислорода. Среди многих окислительных повреждений ДНК одним из наиболее исследованных соединений считается 8-ОН-дезоксигуанозин (8-ОН-ДОГ), что обусловлено чувствительностью его измерений и рассматривается как биомаркер окислительного стресса [10].

Наряду с этим признаками клеточного старения считаются развитие феномена «преждевременного старения» с проявлениями нейрокогнитивного дефицита у лиц пожилого возраста [11–16], основными причинами которого являются атеросклероз сонных артерий, инсульт, атеросклеротические поражения интракраниальных артерий [17]. Стареющие клетки могут оказывать влияние как на соседние клетки, так и на весь организм, выделяя определенные сигнальные молекулы, усиливая оксидативный стресс с накоплением окисленных ЛПНП (oxLDL) и повышенным содержанием липопротеина (а) – ЛП (а). Влияние это разнообразно, изучено недостаточно, учитывая сложный патогенетический дислипидемический каркас, который способствует мультифокальным атеротромботическим событиям [1, 9]. К тому же дислипидемия – одно из наиболее часто встречающихся коморбидных состояний, оказывающих непосредственное влияние на формирование величины глобального кардиоваскулярного риска [18], при этом в клинической практике основное внимание уделяется локальным проявлениям атеросклеротического процесса в манифестирующем артериальном бассейне, тогда как поражения сопутствующих сосудистых регионов остаются без должной диагностической оценки [19]. Европейские рекомендации [20] подчеркивают важность клинико-инструментальной оценки больных с мультифокальным атеросклерозом (МФА), в частности, изменения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и деформации стенок сонных артерий с использованием доступных методов ультразвуковой визуализации раннего развития ремоделирования магистральных сосудов и камер сердца.

Цель исследования – изучение ремоделирования магистральных сосудов с нарушением внутрисердечной гемодинамики у пациентов пожилой возрастной категории, сопряженного с клинико-кластерной, нейрокогнитивной и биомаркерной гетерогенностью при МФА.

Материалы и методы

Обследованы 1547 больных пожилой возрастной категории (от 61 до 75 лет), находившихся на стационарном лечении в Региональном сосудистом центре №1 на базе ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи» в период с 2010 по 2018 г., из них с наличием МФА отобраны 288 человек. В зависимости от преимущественного поражения сосудистого бассейна больные методом иерархического анализа категориальных переменных разделены на 3 кластера согласно клинической манифестации атеросклеротического поражения сердца (1-й кластер – 96 человек), головного мозга (2-й кластер – 96 человек) и артерий нижних конечностей (3-й кластер – 96 человек), подтвержденных коронароангиографией, ультразвуковой доплероскопией МАГ и нижних конечностей. Средний возраст больных 1-го кластера составил $65,88 \pm 3,84$ года, 2-го – $66,98 \pm 3,66$ года, 3-го – $66,95 \pm 3,87$ года.

Во время нахождения пациентов на стационарном лечении в нашем центре проводили электрокардиографию, эхокардиографию, при необходимости магнитно-резонансную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, по показаниям – ультразвуковое исследование малого таза. Определение 8-ОН-ДОГ, Ан-5 и антител к Ан-5 (ААн-5) в крови с помощью иммуноферментного анализа провели всем обследованным больным МФА, а также стандартный биохимический скрининг для исследования липидограммы. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ. От каждого пациента получено информированное согласие.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью методов вариационной статистики с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 22, для определения вида распределения – критерий Шапиро–Уилка. При сравнении более двух групп по качественному и количественному признакам использовался метод рангового анализа Краскела–Уоллиса. Для сравнения двух связанных выборок по количественным признакам при распределении, отличным от нормального, применен критерий Вилкоксона.

Уровень когнитивного дефицита у больных МФА проводили с использованием шкалы оценки психического статуса (Mini-mental State Examination – MMSE), включавшей краткий опросник из 30 пунктов, который использовался для выявления (скрининга) возможных когнитивных нарушений, в ходе чего происходит краткая оценка арифметических способностей человека, его памяти и ориентирования во времени, месте и местности; внимание и сосредоточение [11, 12]. Результаты тестирования нами получены путем сложения результатов по каждому из пунктов с максимально возможным в данном тесте набором до 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат, тем больше выражен когнитивный дефицит [13]. По данным шкалы MMSE, результаты могут иметь следующие значения: от 28 до 30 баллов – нет нарушений когнитивных функций; от 24 до 27 – пограничные когнитивные нарушения; от 20 до 23 – когнитивный дефицит легкой степени выраженности; от 11 до 19 – когнитивный дефицит умеренной степени выраженности; от 0 до 10 – тяжелая когнитивная дисфункция [14].

Полученные данные систематизировались, статистически обрабатывались и иллюстративно представлялись в соответствии с общепринятыми рекомендациями [21]. Комбинацию значений категориальных переменных реализовывали с помощью иерархического алгоритма 3-кластерной модели с использованием критерия χ^2 . На основании дендрограмм, диаграмм и цифровых характеристик выполняли стратификацию клинико-инструментальных и лабораторных данных на кластеры МФА с определением их количества и высчитыванием процентного соотношения. Статистическую значимость различия определяли при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Частота встречаемости артериальной гипертензии (АГ) III стадии в 1-м кластере (табл. 1) составила 100%, во 2-м – 77,1% ($p_{1-2}=0,0015$). Инсульт в анамнезе у пациентов 2-го кластера определялся в 57,3% случаев, у больных 3-го кластера – в 17,7%, у 1-го кластера – в 14,6% ($p_{2-1,3}=0,0000$). Перемежающаяся хромота выявлена у пациентов 3-го кластера в 98,9%, 2-го – 59,3% и 1-го – 40,6% ($p_{3-1,2}=0,0000$).

Таблица 1. Общая клинико-сосудистая и когнитивная характеристика МФА высокого риска

Показатель	p-value	1-й кластер (n=96)	2-й кластер (n=96)	3-й кластер (n=96)
Средний возраст, лет		65,88±3,84	66,98±3,66	66,95±3,87
Пол, мужчины/женщины	Всего	48/48	48/48	48/48
ИМ в анамнезе всего	$p_{1-2,3}=0,0000$ $p_{3-2}=0,0000$	41 (42,7%)	8 (8,3%)	15 (15,6%)
ОНМК в анамнезе всего	$p_{2-1,3}=0,0000$ $p_{3-1}=0,0087$	14 (14,6%)	55 (57,3%)	17 (17,7%)
Переменяющая хромота всего	$p_{3-1,2}=0,0000$ $p_{2-1}=0,0000$	39 (40,6%)	57 (59,3%)	95 (98,9%)
АГ III стадии всего	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{3-2}=0,0087$	96 (100%)	74 (77,1%)	77 (80,2%)
Шкала MMSE оценки состояния когнитивных функций, баллы	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{3-2}=0,0000$	24,19±0,29	17,28±0,36	22,77±0,41

Сравнительная клиническая характеристика в пожилой возрастной категории больных с 1-м кластером показала наличие АГ, соответствовавшей показателям высокого и очень высокого риска (100%), достижение целевых значений получено только у 58,3% ($n=56$) из них. При этом отмечалось наличие стабильной стенокардии у 81,2% ($n=78$) лиц пожилого возраста, из их числа 42,7% ($n=41$) больных имели перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, что впоследствии стало причиной развития желудочковых экстрасистол в 35,4% ($n=34$) случаев. Острый ИМ на момент обследования установлен у 23,9% ($n=23$) больных этой группы. Среди них 86,9% ($n=20$) имели мелкоочаговый субэндокардиальный ИМ с преимущественной локализацией передней 21,7% ($n=5$), высокобоковой 17,4% ($n=4$), заднедиафрагмальной 13,1% ($n=3$), переднеперегородочной области 17,4% ($n=4$) левого желудочка (ЛЖ) в сочетании с мерцательной аритмией 39,1% ($n=9$) и склеротическим митрально-аортальным пороком 17,4% ($n=4$).

В группу больных с преимущественным поражением магистральных сосудов головного мозга (2-й кластер) в пожилой возрастной категории вошли 48 мужчин и 48 женщин. Число пациентов с высоким риском АГ III стадии 77,1% ($n=74$) ниже уровня стабильной стенокардии II функционального класса (ФК) 90,6% ($n=87$). При этом отмечалось развитие гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) у 55,2% ($n=53$) больных, снижение сегмента ST на электрокардиографии – у 84,4% ($n=81$), эпизоды субэндокардиальной ишемии при физической нагрузке – у 65,6% ($n=63$), проскальзывание единичных наджелудочковых и желудочковых экстрасистол – у 25% ($n=24$). В этой когорте больных выявлено 6 (6,2%) случаев перенесенного ИМ в анамнезе с последующим формированием аневризмы передней стенки ЛЖ. Ишемический инсульт зафиксирован в 45,8% ($n=44$) наблюдений, транзиторные церебральные ишемические приступы в сочетании со стенозирующим атеросклерозом сосудов головного мозга – в 7,3% ($n=7$), хроническая ишемия головного мозга 3-й степени в вестибуло-базиллярном бассейне с вестибуло-атактическим синдромом – в 18,7% ($n=18$), последствия острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – в 20,8% ($n=20$), ОНМК по ишемическому типу с геморрагической трансформацией – в одном случае. Более высокая распространенность перенесенного инсульта сочеталась с выраженным когнитивным дефицитом среди пациентов 2-го кластера (17,28±0,36 балла) по сравнению с 1-м (24,19±0,29 балла) и 3-м (22,77±0,41 балла) кластерами ($p_{1-2}=0,0000$; $p_{1-3}=0,0000$).

Пожилая возрастная категория 3-го кластера включала 96 мужчин и женщин с преобладанием больных с III стадией и 4-м риском АГ 80,2% ($n=77$), достижение целевых значений получено у 65,6% ($n=63$) из них. При этом отмечалось наличие стабильной стенокардии II ФК у 55,2% ($n=53$), из их числа 35,8% ($n=19$) больных имели перенесенный острый коронарный синдром в анамнезе, что привело к развитию ИМ в 26,4% ($n=14$) случаев. Синдром Лериша в сочетании с окклюзией подвздошных, поверхностных бедренных артерий, гангреной левой голени и стопы выявлен у 11 (11,4%) больных. Среди больных МФА с преимущественным поражением периферических артерий имелись случаи наличия у них инсулиннезависимого сахарного диабета (СД) 2-го типа, который в этой группе установлен в 59,4% ($n=57$) наблюдений. СД 2-го типа преобладал у пациентов с окклюзией задней берцовой артерии справа в 12 (21,1%) случаях, с трофической язвой правой стопы – 15,8% ($n=9$), хроническая артериальная ишемия нижних конечностей (ХАИНК) II степени – 29,8% ($n=17$), ХАИНК III степени – 21,1% ($n=12$), ХАИНК IV степени – 40,3% ($n=23$).

Проведение дополнительного исследования и консультаций кардионеврологов выявило наличие цереброваскулярного заболевания в 100% случаев, последствий перенесенного ОНМК – в 17,7% ($n=17$), хронического нарушения мозгового кровообращения – в 73,9% ($n=71$), мерцательной аритмии – в 28,1% ($n=27$), постинфарктного кардиосклероза – в 10,4% ($n=10$), желудочковых экстрасистол с атриовентрикулярной блокадой I степени – в 17,7% ($n=17$), ГЛЖ – в 34,4% ($n=33$), блокады левой ножки пучка Гиса – в 26,1% ($n=25$).

Анализ частоты (табл. 2) атеросклеротического поражения общих сонных артерий показал, что у больных выявлялось увеличение ТКИМ, преобладавшее у лиц 1-го кластера. У пациентов 1-го кластера показатель ТКИМ в этой возрастной группе составил 1,254±0,103 мм в бассейне правой общей сонной артерии (ОСА), что выше по сравнению со 2-м (1,181±0,144 мм) и 3-м (1,210±0,067) кластерами ($p_{1-2}=0,0252$; $p_{1-3}=0,0456$). Значения ТКИМ в бассейне левой ОСА также преобладали у лиц с 1-м кластером (1,264±0,099 мм), существенно превосходившие сравниваемые показатели больных 3-го (1,193±0,053) кластера ($p_{1-3}=0,0254$).

Наличие атеросклеротической бляшки (АТБ) правой ОСА выявлялось преимущественно среди больных 2-го кластера пожилой возрастной категории (см. табл. 2) и составило 57,3%, указывало на признак неблагоприятного исхода в случае развития острых сосудистых событий и прогресси-

Таблица 2. Показатели гемодинамики сонных артерий при МФА

Показатель	1-й кластер	2-й кластер	3-й кластер	<i>p</i> -value		
Группы	1	2	3			
Пожилая возрастная категория (61–75 лет)						
Толщина комплекса интима–медиа, мм						
Правая ОСА	1,254±0,103	1,181±0,144	1,210±0,067	<i>p</i> _{1–2} =0,0252	<i>p</i> _{1–3} =0,0456	<i>p</i> _{3–2} =0,0629
Левая ОСА	1,264±0,099	1,242±0,159	1,193±0,053	<i>p</i> _{1–2} =0,0621	<i>p</i> _{1–3} =0,0254	<i>p</i> _{2–3} =0,0451
Наличие атеросклеротической бляшки						
Правая ОСА	50 (52,1%)	55 (57,3%)	29 (30,2%)	<i>p</i> _{1–3} =0,0000	<i>p</i> _{2–1} =0,0239	<i>p</i> _{2–3} =0,0000
Левая ОСА	16 (16,6%)	38 (39,6%)	26 (27,1%)	<i>p</i> _{2–1} =0,0000	<i>p</i> _{2–3} =0,0000	<i>p</i> _{3–1} =0,0000
Стеноз по диаметру, %						
Правая ОСА	31,33±14,83	20,75±15,40	17,67±13,28	<i>p</i> _{1–2} =0,0000	<i>p</i> _{1–3} =0,0000	<i>p</i> _{2–3} =0,0307
Левая ОСА	19,91±11,85	21,60±16,45	20,29±15,67	<i>p</i> _{2–1} =0,0611	<i>p</i> _{2–3} =0,0683	<i>p</i> _{3–1} =0,2471
Степень стеноза более 30%						
Правая ОСА	47 (48,9%)	21 (21,9%)	20 (20,8%)	<i>p</i> _{1–2} =0,0000	<i>p</i> _{1–3} =0,0000	<i>p</i> _{2–3} =0,0735
Левая ОСА	41 (42,7%)	19 (19,8%)	26 (27,1%)	<i>p</i> _{1–2} =0,0000	<i>p</i> _{1–3} =0,0000	<i>p</i> _{3–2} =0,0000

Таблица 3. Показатели внутрисердечной гемодинамики при МФА

Показатель						
Контроль	1-й кластер	2-й кластер	3-й кластер		p-value	
1	2	3	4			
Диаметр отверстия клапана аорты, мм						
28,56±2,11	32,96±3,31	36,29±3,32	38,68±2,51	$p_{2-1}=0,0005$	$p_{3,4-1}=0,0000$	$p_{4-2}=0,0000$
Толщина межжелудочковой перегородки, мм						
9,85±0,91	11,85±1,31	11,75±0,99	12,07±0,91	$p_{2,3-1}=0,0253$	$p_{4-1}=0,0186$	$p_{4-3}=0,2477$
Толщина задней стенки ЛЖ, мм						
9,89±0,95	10,87±1,11	11,39±0,92	11,71±1,13	$p_{2-1}=0,1147$	$p_{3-1}=0,0304$	$p_{4-1}=0,0273$
ФВ, %						
66,35±2,38	54,96±7,67	59,05±5,22	59,47±4,31	$p_{1-2}=0,0000$	$p_{1-3}=0,0000$	$p_{1-4}=0,0000$
Диастолическая дисфункция 1-го типа, n (%)						
–	72 (75,0%)	57 (59,4%)	79 (82,3%)	$p_{2-3}=0,0000$	$p_{4-2}=0,0000$	$p_{4-3}=0,0000$
Диастолическая дисфункция 2-го типа, n (%)						
–	7 (7,3%)	13 (13,5%)	62 (64,6%)	$p_{3-2}=0,0000$	$p_{4-2}=0,0000$	$p_{4-3}=0,0000$
Дилатация ЛЖ, n (%)						
–	6 (6,2%)	–	3 (3,1%)	$p_{2-3}=0,0000$	$p_{2-4}=0,0305$	$p_{4-3}=0,0305$
Дилатация левого предсердия, n (%)						
–	38 (39,6%)	49 (51,1%)	43 (44,8%)	$p_{3-2}=0,0000$	$p_{3-4}=0,0000$	$p_{4-2}=0,0239$

рования мультифокального атеросклеротического поражения. При этом статистически значимое различие обнаружено между 2 и 1-м кластерами ($p_{2-1}=0,0239$), а также между 2 и 3-м ($p_{2-3}=0,0000$) кластерами.

В левой ОСА наличие АТБ также преобладало среди лиц 2-го кластера – 39,6%, что статистически значимо превышало по сравнению с 1-м (16,6%) и 3-м (27,1%) кластерами ($p_{2-1}=0,0000$; $p_{2-3}=0,0000$). При сравнении 1 и 3-го кластеров также получены достоверные различия по наличию АТБ преимущественно среди больных 3-го кластера ($p_{3-1}=0,0000$). Стенозирующее изменение сонных артерий среди больных 1-го кластера выявляли чаще с поражением правой ОСА (31,33±14,83%) по сравнению со 2-м (20,75±15,40%) и 3-м (17,67±13,28%) кластерами ($p_{1-2}=0,0000$; $p_{1-3}=0,0000$).

При оценке стеноза по диаметру левой ОСА статистически значимые значения не получены, при этом более существенное сужение левой ОСА наблюдалось у больных 2-го кластера (21,60±16,45%; $p_{2-1}=0,0611$; $p_{2-3}=0,0683$), что расценивали как субклиническое течение у них МФА.

Степень стеноза более 30% правой ОСА преобладала у больных 1-го кластера (48,9%) при сравнении с лицами 2-го (21,9%) и 3-го (20,8%) кластеров ($p_{1-2}=0,0000$; $p_{1-3}=0,0000$). Такие же статистически значимые различия получены при оценке стеноза более 30% левой ОСА у больных трех кластеров с преобладанием этого показателя у обследованных лиц 1-го кластера ($p_{1-2}=0,0000$; $p_{1-3}=0,0000$).

Основные эхокардиографические показатели представлены в табл. 3. У пациентов 2-го кластера фракция выброса

Таблица 4. Маркеры апоптоза, оксидативного стресса и липидный состав крови при МФА пожилой возрастной категории

Показатель				p-value		
Контроль	1-й кластер	2-й кластер	3-й кластер			
1	2	3	4			
Ан-5, нг/мл						
5,45±1,14	3,77±0,88	3,28±0,81	3,87±0,95	$p_{1-2}=0,0317$	$p_{1-3}=0,0191$	$p_{1-4}=0,0321$
ААн-5 _{lgM} , ед/л						
3,05±0,29	11,56±2,55	8,84±2,66	10,14±2,73	$p_{2,3,4-1}=0,0000$	$p_{2-3}=0,0147$	$p_{2-4}=0,0328$
Антитела IgG к Ан-5, ед/л						
2,51±0,41	7,61±2,04	5,85±2,01	8,39±3,25	$p_{3-1}=0,0068$	$p_{2-3}=0,0295$	$p_{4-3}=0,0146$
8-ОН-ДОГ, нг/мл						
0,11±0,03	5,65±1,66	3,81±0,81	6,01±1,83	$p_{2-1}=0,0000$	$p_{3-1}=0,0041$	$p_{4-1}=0,0000$
ХС общий, ммоль/л						
3,45±1,11	5,67±1,59	5,75±1,22	5,41±1,15	$p_{2-1}=0,0186$	$p_{3-1}=0,0181$	$p_{4-1}=0,0197$
ХС ЛПНП, ммоль/л						
2,17±0,43	3,97±1,54	4,17±1,24	2,87±0,66	$p_{2-1}=0,0275$	$p_{3-1}=0,0251$	$p_{4-1}=0,1182$
ЛП (а), мг/дл						
23,29±4,08	35,59±2,79	32,21±3,22	34,19±2,08	$p_{2,3,4-1}=0,0000$	$p_{2-3}=0,0067$	$p_{4-3}=0,0249$
Триглицериды, ммоль/л						
0,97±0,10	1,81±0,69	1,29±0,51	1,85±0,61	$p_{2-1}=0,1176$	$p_{3-1}=0,2477$	$p_{4-1}=0,1172$

(ФВ) ЛЖ составила 59,05±5,22%, 3-го кластера – 59,47±4,31%, что расценено как состояние относительно сохранной сократительной способности миокарда и инотропной функции сердца. У больных 1-го кластера дилатация ЛЖ сердца в относительных показателях установлена у 6,2% больных, что оказалась выше, чем во 2 и 3-м кластерах ($p_{2-3}=0,0000$; $p_{2-4}=0,0305$). Увеличение размеров левого предсердия наблюдалось у 51,1% ($n=49$) больных 2-го кластера по сравнению с таковыми среди 38 (39,6%) больных 1-го и 43 (44,8%) 3-го кластеров, что косвенно свидетельствует о повышении давления наполнения и относительном снижении сократительной функции ЛЖ ($p_{3-2}=0,0000$; $p_{3-4}=0,0000$).

Соответственно изменению размеров левого предсердия увеличивался остаточный объем в фазу диастолы, преимущественно у обследованных 3-го кластера (диастолическая дисфункция 1-го типа – 82,3% ($p_{4-2,4-3}=0,0000$). Диастолическая дисфункция 2-го типа также преобладала среди больных 3-го кластера (64,6%), что сочеталось у них с толщиной задней стенки ЛЖ (11,71±1,13 мм; $p_{4-1}=0,0273$). Кроме того, у пациентов 3-го кластера определялись относительное увеличение размеров отверстия клапана аорты (38,68±2,51 мм; $p_{4-2}=0,0000$) и диаметр восходящей аорты (38,63±3,14 мм), что с учетом сохранения нормальных значений ФВ свидетельствует об умеренно выраженной диастолической дисфункции ЛЖ.

Перегрузка правых отделов сердца, сочетавшаяся с диастолической дисфункцией 1 и 2-го типа, также выше у больных 3-го кластера, что отразилось при контроле гипертрофии межжелудочковой перегородки, средний показатель которого выше также в этой группе (12,07±0,91 мм). Диастолическая дисфункция ЛЖ и перегрузка правого желудочка отразились у больных этой группы развитием умеренной дилатации левого предсердия, которая в средних величинах составила 44,8%.

В качестве одного из маркеров апоптоза (табл. 4) нами проведен анализ Ан-5, содержание которого выше в группе контроля (5,45±1,14 нг/мл) по сравнению с исследуемыми кла-

стерами МФА ($p_{1-2}=0,0317$; $p_{1-4}=0,0321$). Наименьший уровень Ан-5 отмечен у больных со 2-м кластером 3,28±0,81 нг/мл, который значимо ниже по сравнению с контролем ($p_{1-4}=0,0191$).

Определение антител класса иммуноглобулинов (Ig)M с помощью иммуноферментного анализа к Ан-5 (ААн-5_{lgM}) в сыворотке крови показало их более высокую концентрацию у больных МФА по сравнению с контрольной группой ($p_{2,3,4-1}=0,0000$). Межгрупповое исследование содержания ААн-5_{lgM} в сыворотке крови больных МФА установило более высокую их концентрацию у лиц 1-го (11,56±2,55 ед/л) кластера по сравнению с больными 2-го (8,84±2,66 ед/л) и 3-го (10,14±2,73 ед/л) кластеров ($p_{2-3}=0,0147$; $p_{2-4}=0,0328$). Содержание антител класса IgG к Ан-5 в сыворотке крови выявило такие же отличия в сравниваемых группах, что и ААн-5_{lgM} с преобладанием их у лиц с 3-м кластером (8,39±3,25 ед/л; $p_{4-3}=0,0146$).

Проведенный нами сравнительный анализ содержания в крови уровня 8-ОН-ДОГ показал его превышение у больных с 3-м кластером (6,01±1,83 нг/мл) по сравнению с группой контроля (0,11±0,03 нг/мл), $p_{2-1}=0,0000$; $p_{3-1}=0,0041$; $p_{4-1}=0,0000$. Межкластерная активность маркера оксидативного стресса 8-ОН-ДОГ сопровождалась динамикой его преобладания у лиц 3-го (6,01±1,83 нг/мл) кластера над больными МФА 1-го (5,65±1,66 нг/мл) и 2-го (3,81±0,81 нг/мл) кластерами.

При исследовании липидного спектра установлено, что у больных пожилой возрастной категории выявлялось увеличение общего холестерина (ХС), преобладавшее у лиц 2-го кластера (табл. 4), и составило 5,75±1,22 ммоль/л, что значительно выше по сравнению с контрольной группой (3,45±1,11 ммоль/л, $p_{3-1}=0,0181$). Уровень ХС ЛПНП среди больных МФА также показал достоверное его повышение у больных со 2-м (4,17±1,24 ммоль/л) кластером по сравнению с контрольной группой (2,17±0,43 ммоль/л, $p_{3-1}=0,0251$). Концентрация триглицеридов не выявила значимых отличий в сравниваемых группах по сравнению с группой контроля ($p_{2-1}=0,1176$; $p_{3-1}=0,2477$; $p_{4-1}=0,1172$), в то же время гипер-

триглицеридемия преобладала у больных с 3-м кластером ($1,85 \pm 0,61$ ммоль/л) по сравнению со 2-м ($1,29 \pm 0,51$ ммоль/л) без достоверного преобладания их уровня ($p_{4-3} = 0,1158$).

Изучение активности ЛП (а) как фактора риска ишемической болезни сердца, атеросклероза, атеротромбоза и инсульта у больных МФА и в группе контроля показало более высокую его концентрацию среди пациентов всех трех кластеров по сравнению со здоровыми лицами ($p_{2,3,4-1} = 0,0000$). При анализе содержания ЛП (а) отдельно по трем кластерам пациентов мы получили значения, свидетельствующие о преобладании этого маркера атерогенного ЛП у больных 1-го кластера, значительно превосходившие по уровню его содержания в крови при сравнении с таковыми среди пациентов 2-го кластера ($p_{2-3} = 0,0067$). При сопоставлении 2 и 3-го кластеров выявлено статистически значимое преобладание ЛП (а) у лиц 3-го ($34,19 \pm 2,08$ мг/дл) кластера по сравнению со 2-м ($32,21 \pm 3,22$ мг/дл, $p_{4-3} = 0,0249$) кластером МФА.

Заключение

Построение 3-кластерной модели у пациентов высокого сосудистого риска пожилой возрастной категории показало взаимовлияние кардиокаротидного коморбидного фона на клиническое разнообразие системного сосудистого поражения при МФА с развитием ремоделирования магистральных артерий и нарушений внутрисердечной гемодинамики, сопряженные с лабораторными изменениями при оценке основных параметров дислипидемии, маркеров апоптоза, оксидативного стресса.

При этом наиболее часто в разных сочетаниях и с разной степенью выраженности, по нашим данным, наблюдаются:

1. Клиническая манифестация атеросклеротического поражения сердца (1-й кластер) преимущественно за счет перенесенного ИМ в анамнезе в сочетании с АГ III стадии с увеличением ТКИМ и стенозированием правой ОСА, дилатацией ЛЖ, а также более высокой концентрацией ААн-5_{lgM} и ЛП (а) как фактора риска ишемической болезни сердца, атеросклероза, атеротромбоза. При этом отмечалось наличие стабильной стенокардии у 81,2% лиц пожилого возраста, из их числа 42,7% больных имели перенесенный ИМ в анамнезе, что впоследствии стало причиной развития же-

лудочковых экстрасистол в 35,4% случаев. Острый ИМ на момент обследования установлен у 23,9% больных этой группы. Среди них 86,9% имели мелкоочаговый субэндокардиальный ИМ с преимущественной локализацией передней – 21,7%, высокобоковой – 17,4%, заднедиафрагмальной – 13,1%, переднеперегородочной области – 17,4% ЛЖ в сочетании с мерцательной аритмией – 39,1% и склеротическим митрально-аортальным пороком – 17,4%.

2. Гемодинамически значимые нарушения МАГ у пациентов 2-го кластера преимущественно с острым ишемическим нарушением мозгового кровообращения, при котором отмечалось развитие ГЛЖ с увеличением размеров левого предсердия и наличием АТВ правой и левой ОСА, указывающее на признак неблагоприятного исхода при прогрессировании мультифокального атеросклеротического поражения. Более высокая распространенность перенесенного инсульта при этом сочеталась с выраженным когнитивным дефицитом среди пациентов 2-го кластера с наименьшим уровнем Ан-5, увеличением общего ХС и ХС ЛПНП.
3. Суммарная тяжесть состояния у больных гемодинамической ишемией с клинической манифестацией сосудистого поражения нижних конечностей сопровождалась с преимущественным ростом стабильной стенокардии II ФК, синдрома Лериша с окклюзией подвздошных, поверхностных бедренных артерий, наличия у них инсулиннезависимого СД 2-го типа, который в этой группе установлен в 59,4% наблюдений, сочетавшегося с более высокой концентрацией маркера оксидативного стресса 8-ОН-ДОГ и гипертриглицеридемией. СД 2-го типа преобладал у пациентов с окклюзией задней берцовой артерии справа в 21,1%, ХАИНК II степени – в 29,8%; III – в 21,1%; IV – в 40,3%. Диастолическая дисфункция I и 2-го типа также преобладала среди больных с 3-м кластером, что сочеталось у них с гипертрофией задней стенки ЛЖ с относительным увеличением размеров отверстия клапана аорты и диаметра восходящей аорты.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лишнева В.Ю. и др. Роль дестабилизации внутрисосудистого гомеостаза в активации клеточного апоптоза при старении. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2010;42(2):50-60 [Lishnevskaya VY, et al. Role of destabilization of intravascular homeostasis in activation of cell's apoptosis under ageing. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2010;42(2):50-60 (In Russ.)].
2. Яковлева А.С., Миролюбова О.А. Клинико-лабораторные ассоциации FAS-опосредованного апоптоза у пациентов с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца. *Атеросклероз*. 2013;9(2):20-7 [Yakovleva AS, Mirolyubova OA. Clinical and laboratory associations of FAS-mediated apoptosis in patients with acute and chronic forms of coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2013;9(2):20-7 (In Russ.)].
3. Яхонтов Д.А. и др. Мультифокальный атеросклероз у больных ишемической болезнью сердца различных возрастных групп. Клинико-гемодинамические параллели. *Сиб. мед. обозрение*. 2018;2:70-7 [Yahontov DA, et al. Multifocal atherosclerosis in patients with ischemic heart disease of different age groups. Clinical-hemodynamic parallels. *Siberian Medical Review*. 2018;2:70-7 (In Russ.)]. doi: 10.20333/2500136-2018-2-70-77
4. Gerke V, Moss ES. Annexins: From Structure to Function. *Physiol Rev*. 2002;82:331-71.
5. Hawkins TE, et al. DT40 cells lacking the Ca²⁺-binding protein annexin-5 are resistant to Ca²⁺-dependent apoptosis. *Proc Natl Acad Sci*. 2002;99(1):8054-9.
6. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю. и др. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. 2-е изд., перераб. и доп. Новосибирск: Наука, 2018 [Kuznik BI, Sturov VG, Levshin NYu, et al. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents: pathogenesis, clinic, diagnosis, therapy and prevention. 2nd ed., reprint. and add. Novosibirsk: Nauka, 2018 (In Russ.)].
7. Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Луговая А.В. Содержание растворимых маркеров апоптоза и циркулирующих аннексии V-связанных апоптотических клеток в крови больных острым коронарным синдромом. *Вестн. Санкт-Петербургского ун-та*. 2008;1:14-24 [Petrishchev NN, Vasina LV, Lugovaya AV. Content of soluble markers of apoptosis and circulating annexation of V-linked apoptotic cells in the blood of patients with acute coronary syndrome. *Vestn. St. Petersburg University*. 2008;1:14-24 (In Russ.)]. doi: 10.24412/FgOLzJU3wiQ

8. Петрищев Н.Н., Васина Л.В. Эндогенные механизмы, препятствующие апоптозу эндотелия при атеросклерозе (обзор). *Естественные и технические науки*. 2008;4(36):116-26 [Petrishchev NN, Vasina LV. Endogenous mechanisms that prevent endothelial apoptosis in atherosclerosis (review). *Natural and technical Sciences*. 2008;4(36):116-26 (In Russ.)].
9. Napoli C. Oxidation of LDL, atherogenesis, and apoptosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1010:698-709.
10. Piazza JR, et al. Frontiers in the use of biomarkers of health in Research on stress and Aging. *Gerontology: Psychol Sci*. 2010;65B:513-25. doi: 10.1093/geronb/gbq049
11. Левин О.С., Сагова М.М., Голубева Л.В. Факторы, влияющие на факторы жизни больных дисциркуляторной энцефалопатией с умеренным когнитивным расстройством. *Рос. мед. журн.* 2006;2:25-8 [Levin OS, Sagova MM, Golubeva LV. Factors influencing the life factors of patients with dyscirculatory encephalopathy with moderate cognitive disorder. *Ros. med. zhurnal*. 2006;2:25-8 (In Russ.)].
12. Захаров ВВ., Яхно НН. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение. *Рус. мед. журн.* 2004;10:577-6 [Zakharov VV, Yakhno NN. Syndrome of moderate cognitive disorders in the elderly: diagnosis and treatment. *Rus. med. zhurn*. 2004;10:577-6 (In Russ.)].
13. Левин О.С., Ахметов В.В., Голубева Л.В. Динамика когнитивных функций у больных с атеросклеротическим стенозом сонных артерий после каротидной эндоартерэктомии. *Неврол. журн.* 2006;4:14-9 [Levin OS, Akhmetov VV, Golubeva LV. Dynamics of cognitive functions in patients with atherosclerotic carotid artery stenosis after carotid endoarterectomy. *Neurol Journ*. 2006;4:14-9 (In Russ.)].
14. Левин О.С., Голубева Л.В. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. *Consilium Medicum*. 2006;8(12):106-10 [Levin OS, Golubeva LV. Heterogeneity of moderate cognitive disorder: diagnostic and therapeutic aspects. *Consilium Medicum*. 2006;8(12):106-10 (In Russ.)].
15. Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г. и др. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: связь с когнитивной дисфункцией и данными магнитно-резонансных методов исследования. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(5):286-91 [Samoilova YuG, Rottink MA, Zhukova NG, et al. Glycemic variability in patients with type 1 diabetes mellitus: Association with cognitive dysfunction and magnetic resonance imaging data. *Problems of endocrinology*. 2018;64(5):286-91. doi: 10.14341/probl9589 (In Russ.)].
16. Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г. и др. Маркеры когнитивных нарушений и вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):48-51 [Samoilova YuG, Rottink MA, Zhukova NG, et al. Markers of cognitive impairment and glycemic variability in patients with type 1 diabetes. *Journal of neurology and psychiatry named after S.S.Korsakov*. 2018;118(4):48-51 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20181184148-51
17. Агафонова О.В., Грищенко Т.А., Богданова Ю.В. и др. Поликлиническая терапия. Учебник под ред. Д.И. Давыдкина, Ю.В. Шукина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Agafonova OV, Gritsenko TA, Bogdanova YV, et al. Outpatient therapy. The Textbook under the ed. of D.I. Davydkin, Y.V. Schukin. 2nd edit., revised and augmented. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (In Russ.)]. doi: 10.33029/9704-5545-6-PLT-2020-1-840
18. Preiss D, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556-64.
19. Зыков М.В., Зыкова Д.С., Кашталап В.В. и др. Значимость мультифокального атеросклероза для модификации шкалы риска отдаленной смертности GRACE у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Атеросклероз*. 2012;7(2):11-7 [Zykov MV, Zyкова DS, Kashtalap VV, et al. Significance of multifocal atherosclerosis for modifying the GRACE long-term mortality risk scale in patients with acute ST-segment elevation coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2012;7(2):11-7 (In Russ.)].
20. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий (ЕОК/ЕОА). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818 [Recommendations of the European society of cardiology and the European society of atherosclerosis for the treatment of dyslipidemia (EOC/EOA). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818 (In Russ.)]. doi:10.1093/eurheartj/ehr158
21. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. М.: Практическая медицина, 2011 [Mamaev AN, Kudlay DA. Data visualization in presentations, reports and research. Moscow: Practical medicine, 2011 (In Russ.)].

Поступила 04.07.2019

Антирезорбтивная активность фармацевтического хондроитина сульфата у лиц старшей возрастной группы

О.А. Шавловская¹, И.А. Золотовская², Ю.С. Прокофьева^{3,4}

¹АНО ВО «Международный Университет восстановительной медицины», кафедра восстановительной медицины и реабилитации, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Резюме

Распространенность остеоартрита (ОА) увеличивается пропорционально возрасту, так в популяции лиц старше 65 лет. В основе патогенеза ОА лежит воспаление хрящевой ткани сустава, что приводит к повреждению хряща, активированию сигнальных путей и повышению уровня цитокинов.

Цель. Изучить данные литературы в отношении ремоделирования костно-хрящевой ткани с развитием резорбтивных процессов и обсудить возможные алгоритмы и рекомендации по ведению больных ОА на фоне хондропротективной терапии.

Материалы и методы. Проведен комплексный анализ данных, представленных в открытых источниках, опубликованных и доступных на таких ресурсах, как PubMed, EMBASE, Cochrane, Elibrary.

Результаты. Согласно имеющимся рекомендациям и мнению экспертов обязательным компонентом комплексной терапии ОА являются препараты, содержащие фармацевтический хондроитин сульфат, который в ряде исследований также продемонстрировал высокую антирезорбтивную эффективность.

Заключение. Применение лекарственного препарата на основе фармацевтического хондроитина сульфата (Хондрогард) не только способствует уменьшению болевого синдрома при ОА, но и оказывает положительное действие на процессы воспаления, в том числе ассоциированные с возрастными изменениями в организме.

Ключевые слова: старение, остеоартрит, инфламэйджинг, хондропротекторы, хондроитина сульфат, костная резорбция.

Для цитирования: Шавловская О.А., Золотовская И.А., Прокофьева Ю.С. Антирезорбтивная активность фармацевтического хондроитина сульфата у лиц старшей возрастной группы. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 75–79. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200448

Antiresorptive activity of pharmacological chondroitin sulfate in the older age group

О.А. Shavlovskaya¹, I.A. Zolotovskaya², Yu.S. Prokofyeva^{3,4}

¹International University of Restorative Medicine, Moscow, Russia;

²Samara State Medical University, Samara, Russia;

³Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁴Spasokukotsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia

The prevalence of osteoarthritis (OA) increases in proportion to age, so in the population of people over 65 years of age. The pathogenesis of OA is based on inflammation of the cartilage tissue of the joint, which leads to damage to the cartilage, activation of signaling pathways and increased levels of cytokines.

Aim. To study the literature data on bone and cartilage remodeling with the development of resorptive processes and discuss possible algorithms and recommendations for the management of patients with OA on the background of chondroprotective therapy.

Materials and methods. A comprehensive analysis of data presented in open sources, published and available on such resources as PubMed, EMBASE, Cochrane, and Library.

Results. According to the available recommendations and the opinion of experts, among the methods of OA therapy, drugs containing pharmaceutical chondroitin sulfate are currently being discussed, which in a number of studies has demonstrated high antiresorptive effectiveness.

Conclusion. The use of drugs based on pharmaceutical chondroitin sulfate (Chondroguard) contributes not only to the reduction of pain in OA, but also has a positive effect on the processes of inflammation, including those associated with age-related changes in the body.

Keywords: aging, osteoarthritis, inflammation, chondroprotectors, chondroitin sulfate, bone resorption.

For citation: Shavlovskaya O.A., Zolotovskaya I.A., Prokofyeva Yu.S. Antiresorptive activity of pharmacological chondroitin sulfate in the older age group. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 75–79. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200448

БНЧС – боль в нижней части спины

ИЛ – интерлейкин

ЛП – лекарственный препарат

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат

ОА – остеоартрит

СРБ – С-реактивный белок

ФНО-α – фактор некроза опухоли α

ХП – хондропротектор

ХС – хондроитина сульфат

ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2

ESCEO – Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита

NF-kB – ядерный фактор kB

SYSDOA (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis) – симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартрита

Введение

Широкая распространенность болезней костно-мышечной системы и увеличение числа больных пожилого возраста, имеющих большой спектр сопутствующих заболеваний, ограничивает возможность назначения традиционных лекарственных препаратов (ЛП) в терапии боли [1]. Инволютивные изменения, как внутренние, так и внешние, являются одним из наиболее значимых факторов риска развития остеоартрита (ОА) [2]. У пожилых лиц дегенеративно-дистрофический процесс в суставе идет быстрее, нежели у лиц молодого возраста, и сопровождается резким уменьшением количества хондроитина сульфата (ХС), входящего в состав суставного хряща. Происходящая прогрессивная потеря гиалинового хряща и remodelирование субхондральной кости сопровождаются синовиальным воспалением, что проявляется болевым синдромом в суставе.

Распространенность ОА увеличивается пропорционально возрасту: так, в популяции лиц старше 65 лет клинические проявления ОА могут наблюдаться примерно в 50% случаев [3]. В исследовании ROAD (Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability) продемонстрирована высокая частота встречаемости (до 50%) дегенеративной патологии суставов в популяции лиц старше 60 лет [4, 5].

Повышение уровня цитокинов ведет к хронизации процесса при ОА

Суставная боль является серьезным фактором, ухудшающим качество жизни пожилых людей, которые и без того имеют ограниченную способность реагировать на дополнительные стрессоры. Вследствие локальных реакций воспаления хондроциты экспрессируют множество рецепторов, дополнительно вырабатывая воспалительные и кatabолические медиаторы, что приводит к формированию боли [6]. Представленность хронического болевого синдрома в старшей возрастной группе: боли в кисти – 15%, шее – до 52%, нижней части спины (БНЧС) – до 45%, неспецифические боли в суставах нижней конечности – до 40% (среди них боль в бедре – 20%, коленях – 18%, стопе – 14%) [7]. В свою очередь, хроническая боль является фактором риска преждевременной смертности [8], развития раннего когнитивного расстройства [9].

В основе патогенеза ОА лежит воспаление хрящевой ткани сустава, что приводит к повреждению хряща и активирует сигнальные пути (TLR – Toll-like receptor, NOD-like receptor, receptor for advanced glycation) [10], запускающие «цитокиновый шторм», приводя к гиперпродукции провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-18, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [11], провоспалительных ферментов, таких как циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) [12], хемокинов (CC-chemokine ligand 2) [13], и ведет к образованию активных форм кислорода (Reactive Oxygen Species) [14, 15] и синтазы оксида азота (nitric oxide synthase) [16], повышению уровня С-реактивного белка (СРБ) – маркера системного воспаления [17, 18].

Снижение экспрессии генов 508 медиаторов воспаления уменьшает цитокин-опосредованную интенсификацию воспаления, влияя на медиаторы воспаления внутри хондроцитов и во внеклеточном матриксе, ускоряя репарацию ДНК [19]. Так, при саркопении избыточная экспрессия ФНО- α , ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов приводит к дальнейшему усилению деградации скелетных мышц. Действие провоспалительных цитокинов проявляется в увеличении, прежде всего, экспрессии каскада ядерного фактора κ B (NF- κ B) [12], тогда как активизация рецептора CD44 молекулами ХС нивелирует эффекты провоспалительного сигнального белка NF- κ B. Ингибирование сигнального пути ФНО- α /NF- κ B замедляет дистрофические изменения в мышцах.

Модуляция воспалительного процесса ХС

Патофизиологию ОА связывают со множественными микротравмами суставного хряща и образованием фрагментов внеклеточного матрикса. Эти фрагменты связываются с рецептором интегрин $\alpha 5 \beta 1$, CD44 и TLRs на хондроцитах и макрофагах синовиальной мембраны [20], где они активируют ряд патологических процессов, запускающих ядерную транслокацию белка-активатора-1 (AP-1) и NF- κ B, усиливая экспрессию матриксных металлопротеаз, ИЛ-1 β , ФНО- α , ЦОГ-2 и синтазы оксида азота. Эта хроническая воспалительная реакция лежит в основе синовита и повреждения, ведущего к разрушению хрящевой ткани [21]. В исследовании *in vivo* (кролики) отмечены процесс ингибирования NF- κ B под влиянием ХС, а также уменьшение биомаркеров воспаления, СРБ, ИЛ-6, синтазы оксида азота [22].

Алгоритмы и рекомендации по ведению больных ОА

Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases – ESCEO) разработан Алгоритм рекомендаций для лечения ОА [23], где применение симптоматических препаратов замедленного действия в терапии ОА (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis – SYSADOA) или хондропротекторов (ХП) составляет основу базового лечения (шаг 1). ХС, помимо прямого воздействия на выраженность болевого синдрома, оказывают еще и модулирующее влияние на уровень системного воспаления. ХП фармацевтического качества назначаются по зарегистрированным в инструкции показаниям. В ряде исследований показано, что ХП применяются у больных с аутоиммунными заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа [24].

Согласно рекомендациям ESCEO [25] и Американской коллегии ревматологии (American College of Rheumatology) [26] только фармацевтическая (лекарственная) субстанция ХС, а не ХС-содержащие биологически активные добавки, может быть использована в терапевтических целях, а также длительное применение ХС у пациентов с ОА, а не курсовое лечение. К ЛП, содержащим высокоочищенную фармацевтическую субстанцию ХС, относится Хондрогард [27], производимый из субстанции CS-BIOACTIVE® Биоиберики С.А.У (Испания), получаемой из хрящевой ткани быка в

Сведения об авторах:

Золотовская Ирина Александровна – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-0555-4016

Прокофьева Юлия Сергеевна – врач-невролог, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого». ORCID: 0000-0003-4454-7174

Контактная информация:

Шавловская Ольга Александровна – д.м.н., доц. каф. восстановительной медицины и реабилитации, АНО ВО «МУВМ». Тел.: +7(925)383-98-73; e-mail: shavlovskaya@lmsmu.ru; ORCID: 0000-0003-3726-0730

условиях жесткого фармацевтического контроля постоянства молекулярного состава конечного продукта.

Согласно применяемой методологии «Системы классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций» (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE) строится сегодня объективная оценка качества доказательной базы данных. Разделение рекомендаций проводится на основе консенсуса экспертов, голосующих за тот или иной вид лечения. Обновленный алгоритм лечения больных ОА на основании принципов доказательной медицины предлагает комплексный подход к лечению заболевания. Благодаря системе доказательств GRADE дано обоснование целесообразности назначения SYSADOA в качестве базисной терапии ОА, начиная с самого первого этапа лечения и не прекращая применения SYSADOA на всех последующих этапах, с поэтапным назначением дополнительных ЛП, что, безусловно, будет полезным для практикующих врачей [28].

Следует отметить неоднозначность мнений в отношении применения ХС. Согласно Рекомендациям Международной ассоциации по исследованию и изучению ОА (Osteoarthritis Research Society International), среди методов терапии ОА с назначением ХС у пациентов со старческой астенией отмечен низкий уровень консенсуса при лечении коленного сустава (уровень 4В – 26–40% «за – целесообразно», 60–74% «против») и генерализованного ОА (уровень 4А – 0–25% «за – целесообразно», 75–100% – «против») [29]. Столь неоднозначная оценка эффективности ХС («минимальное» преимущество или «отсутствие эффекта») может быть обусловлена тем, что не во все исследования включены препараты, содержащие фармацевтический ХС. Мы придерживаемся мнения экспертов ESCO, считая их алгоритм наиболее приемлемым в терапии ОА.

Основные эффекты ХС при ОА

Биологическое действие ХС из различных препаратов зависит от молекулярной массы, источников сырья, плотности заряда и сульфатирования ХС. Фармакокинетические исследования показывают, что при пероральном приеме ХС отмечается уменьшение относительного количества несulfатированных дисахаридов ХС [30]. В ряде исследований доказаны [31] следующие эффекты ХП:

- 1) воздействие ХС на подавление апоптоза хондроцитов осуществляется посредством ингибирования ядерной транслокации NF- κ B в ИЛ-1 β -стимулированных хондроцитах; дифференциальный хемотропный анализ молекулы показал, что он стимулирует ингибирование белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов и матриксных металлопротеиназ, эффектов транскрипционного фактора NF- κ B и ФНО- α ;
- 2) противовоспалительный эффект обеспечивается ингибированием индуцированной ИЛ-1 экспрессии воспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста;
- 3) ХС тормозит ангиогенез в хряще, усиливает синтез факторов ангиогенеза и тем самым уменьшает воспаление;
- 4) болезнью-модифицирующий эффект при ОА выражается в сокращении площади субхондральной резорбции. Именно антирезорбтивная активность ХС играет роль в ремоделировании тканей, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, подавлении апоптоза, а также в активации и деактивации хемокинов и цитокинов за счет увеличения синтеза гиалуроновой кислоты и протеогликанов, подавления синтеза простагландина E₂ и ИЛ-1, ИЛ-6, экспрессии цитокинов и NF- κ B, ЦОГ-2.

Терапия ОА у лиц пожилого возраста

Гериатрический подход к терапии ОА заключается в комплексном подходе, при котором должны учитываться возрастные особенности и коморбидные с ним состояния (динамения и саркопения, падения или риск падений, снижение мобильности, остеопороз, полипрагмазия, деменция, депрессия, мальнутриция).

Состояние молекул ХС, экспрессируемых различными тканями (хрящ, сухожилие, мышцы и связки мышц), зависит от возраста, наличия ОА, сахарного диабета 2-го типа и другой патологии. Кроме того, фактором риска физических проблем у пациентов старше 60 лет является гиподинамия, которая проявляется:

- 1) в снижении синтеза противовоспалительных цитокинов и, соответственно, прогрессировании системного воспаления;
- 2) прогрессировании саркопии и, соответственно, снижении функционального статуса;
- 3) снижении метаболизма хрящевой и костной ткани и, соответственно, снижении мобильности и формировании болевого синдрома. Указанные факторы, в свою очередь, ведут к увеличению риска развития старческой астении и дестабилизации полиморбидности [32].

Антирезорбтивный эффект ХС

Влияние ХС на резорбцию субхондральной кости в эксперименте: статистически значимое ($p=0,01$) уменьшение площади резорбции при применении ХС (концентрация 200 нг/мл) в сравнении с физиологическим раствором [33]. В клиническом исследовании, в котором приняли участие 50 больных ОА коленного сустава, назначался ХС (капсула 500 мг), период наблюдения – в течение 6 мес, в ходе исследования отмечено уменьшение площади резорбтивной поверхности в субхондральной области [34].

В одном из отечественных пилотных исследований дана оценка антирезорбтивно-цитокиновой эффективности хондротективной терапии ХС неспецифической БНЧС и ОА коленных суставов [6]. В исследование включены 116 пациентов, получавших внутримышечно инъекции ХС (Хондрогард) в комбинации с нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП), и 115 пациентов, получавших только НПВП. Каждому из больных назначался один из НПВП: мелоксикам (15 мг), нимесулид (200 мг), целекоксиб (200 мг) или эторикоксиб (60 мг) в течение 10 дней. В ходе исследования в сыворотке крови определяли содержание трансформирующего фактора роста β 1 (ТФР- β 1), ИЛ-1 β и ИЛ-6. На фоне терапии ХС имелось статистически значимое ($p<0,001$) снижение уровня цитокинов ТФР- β 1, ИЛ-1 β и ИЛ-6.

В пилотном многоцентровом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании на 69 пациентах (возраст от 40 до 80 лет) с ОА коленного сустава продемонстрировано, что применение ХС (800 мг ежедневно) тормозит потерю объема хряща при контроле магнитно-резонансной томографии (МРТ) [35]. Длительность наблюдения составила 6 и 12 мес. У обследуемых больных наблюдались клинические признаки синовита. При помощи МРТ измеряли объем хряща, толщину синовиальной оболочки сустава, область субхондральной пластинки и степень повреждения костного мозга. В ходе исследования статистически значимые различия ($p=0,035$; через 12 мес) получены в группе больных, принимающих ХС ($n=35$), по сравнению с группой плацебо ($n=34$). Сделан вывод: на фоне терапии ХС значительно уменьшились потеря объема хряща при ОА коленного сустава, начиная с 6 мес лечения, и степень повреж-

дения субхондральной пластинки и костного мозга – к 12 мес [35]. Таким образом, ХС обладает структурным защитным действием в зоне хронического воспалительного суставного процесса.

В другом сравнительном исследовании продемонстрировано, что постоянный прием ХС в течение 2 лет тормозит прогрессирование ОА у пациентов старше 60 лет [36]. В исследовании приняли участие 194 пациента с ОА, из них 97 больных (средний возраст 61,4±9,3 года) принимали ХС (1200 мг/сут) и 97 больных (средний возраст 61,3±8,3 года) – целекоксиб (200 мг/сут). Период наблюдения составил 24 мес под контролем МРТ. В ходе исследования оценивали объем хряща, толщину синовиальной оболочки сустава, область субхондральной пластинки и степень повреждения костного мозга. Динамика изменения толщины синовиальной мембраны составила -0,66±22,72 мм на фоне приема ХС против +17,96±33,73 мм – целекоксиба; изменение объема хряща на фоне приема ХС составило -6,8±3,5% против -9,4±4,7% – целекоксиба. В данном исследовании показано преимущество длительного применения ХС перед целекоксибом в отношении сохраняемого объема хряща [36].

Представлен анализ систематических обзоров и данных метаанализа PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) согласно рекомендациям Кокрейновского руководства по систематическим обзорам мер воздействия (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions) [37]. В ходе проведенного исследования сделаны выводы: прием перорального ХС превосходит плацебо в терапии ОА. В частности, метаанализ продемонстрировал следующие результаты:

- 1) препараты на основе фармацевтического ХС оказывают более выраженный эффект в отношении терапии болевого синдрома (-37%) и функционального состояния (-18%), нежели препараты ХС нефармакологического класса;
- 2) эффект ХС положительный при 3 и 12 мес как в отношении боли, так и функционального статуса;
- 3) одновременное назначение НПВП (перорально) существенно не изменяет эффекты ХС в отношении боли [37].

Заключение

ХС не только является важным «строительным материалом» хряща, но и оказывает противовоспалительный и антиоксидантный эффект. Применение ЛП на основе фармацевтического ХС (Хондрогард) способствует облегчению болевого синдрома и улучшению состояния хряща при болях в спине, суставах при ОА, а также оказывает положительное действие на процессы воспаления, в том числе ассоциированные с возрастными изменениями в организме (inflammaging, инфламэйджинг), за счет воздействия на вовлеченные сигнальные пути. Данный препарат также опосредованно может способствовать профилактике некоторых гериатрических проблем, а потому является одним из анти-возрастных ЛП (anti-age medicine).

Приведенные данные еще раз свидетельствуют о полезности-модифицирующей активности, в частности, антирезорбтивной, фармацевтического ХС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дыдыкина И.С., Нурбаева К.С., Коваленко П.С. и др. От знания механизма действия – к принятию решения о выборе подхода к профилактике и лечению остеоартрита. *PMЖ*. 2020;7:14-8 [Dydykina IS, Nurbaeva KS, Kovalenko PS, et al. From knowing the mechanism of action to choosing a method for the prevention and treatment of osteoarthritis. *RMJ*. 2020;7:14-8 (In Russ.)].
2. Зоткин Е.Г., Дыдыкина И.С., Лиля А.М. Воспалительная теория старения, возраст-ассоциированные заболевания и остеоартрит. *PMЖ*. 2020;7:33-8 [Zotkin EG, Dydykina IS, Lila AM. Inflammaging, age-related diseases and osteoarthritis. *RMJ*. 2020;7:33-8 (In Russ.)].
3. Наумов А.В., Ховасова Н.О., Мороз В.И. и др. Клиническое значение и возможности терапии остеоартрита у пациентов с старческой астенией. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):42-8 [Naumov AV, Khovasova NO, Moroz VI, et al. The clinical status and treatment options for osteoarthritis in patients with frailty. *Therapeutic Archive*. 2019;91(12):42-8 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.12.000487
4. Yoshimura N, Oka H, Muraki S, et al. Reference values for hand grip strength, muscle mass, walking time, and one-leg standing time as indices for locomotive syndrome and associated disability: the second survey of the ROAD study. *J Orthopaed Sci*. 2011;16:768-77. doi: 10.1007/s00776-011-0160-1
5. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Cohort profile: research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *Int J Epidemiol*. 2010;39:988-95. doi: 10.1093/ije/dyp276
6. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Антирезорбтивно-цитокиновые эффекты хондропротективной терапии у пациентов с болью в нижней части спины. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):65-71 [Zolotovskaya IA, Davydkin IL. A antiresorptive-cytokine effects of chondroprotective therapy in patients with lower back pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(4):65-71 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202012004165
7. Domenichiello AF, Ramsden CE. The silent epidemic of chronic pain in older adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;93:284-90. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.04.006
8. Macfarlane GJ, Barnish MS, Jones GT. Persons with chronic widespread pain experience excess mortality: longitudinal results from UK Biobank and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1815-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211476
9. Whitlock EL, et al. Association between persistent pain and memory decline and dementia in a longitudinal cohort of elders. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1146-53. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.1622
10. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, et al. Inflammaging and «Garbaging». *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(3):199-212. doi: 10.1016/j.tem.2016.09.005
11. Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016;64(2):111-26. doi: 10.1007/s00005-015-0377-3
12. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М. и др. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):117-24 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):117-24 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124
13. Kiguchi N, Saika F, Kobayashi Y, Kishioka S. Epigenetic regulation of CC-chemokine ligand 2 in nonresolving inflammation. *BioMol Concepts*. 2014;5(4):265-73. doi: 10.1515/bmc-2014-0022
14. Valero T, Moschopoulou G, Mayor-Lopez L, Kintzios S. Moderate superoxide production is an early promoter of mitochondrial biogenesis in differentiating N2a neuroblastoma cells. *Neurochem Int*. 2012;61(8):1333-43. doi: 10.1016/j.neuint.2012.09.010
15. Грознова О.С., Миклашевич И.М., Воинова В.Ю. и др. Биомаркеры раннего сердечно-сосудистого старения. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2019;64(4):11-8 [Groznova OS, Miklashevich IM, Voinova VYu, et al. Biomarkers of early cardiovascular aging. *Ros. Vestn. Perinatologii i Pediatrii*. 2019; 64(4):11-8 (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-40652019-64-4-11-18

16. Loeser RF, Yammani RR, Carlson CS, et al. Articular chondrocytes express the receptor for advanced glycation end products: potential role in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2376-85. doi: 10.1002/art.21199
17. Barnes PJ. Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly. *Eur Respir J*. 2015;45(3):790-806. doi: 10.1183/09031936.00229714
18. Парцерняк А.С., Халимов Ю.Ш. Хроническое воспаление и преждевременное старение – два параллельных процесса при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии. *Вестн. Рос. Военно-медицинской академии*. 2019;3(67):78-82 [Parcenyak AS, Khalimov YuSh. Chronic inflammation and premature aging – two parallel processes in polymorbid cardiovascular pathology. *Bulletin of the Russian Military medical Academy*. 2019;3(67):78-82 (In Russ.)].
19. Navarro SL, White E, Kantor ED, et al. Randomized trial of glucosamine and chondroitin supplementation on inflammation and oxidative stress biomarkers and plasma proteomics profiles in healthy humans. *PLoSOne*. 2015;10(2):e0117534. doi: 10.1371/journal.pone.0117534
20. Yasuda T. Cartilage destruction by matrix degradation products. *Mod Rheumatol*. 2006;16:197e205. doi: 10.3109/s10165-006-0490-6
21. Vallieres M, du Souich P. Modulation of inflammation by chondroitin sulfate. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2010;18(1):S1-6. doi: 10.1016/j.joca.2010.02.017
22. Herrero-Beaumont G, Marcos ME, Sanchez-Pernaute O, et al. Effect of chondroitin sulphate in a rabbit model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis. *Br J Pharmacol*. 2008;154:843e51. doi: 10.1038/bjp.2008.113
23. Martel-Pelletier J, Farran A, Montell E, et al. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules*. 2015;20(3):4277-89. doi: 10.3390/molecules20034277
24. Шавловская О.А., Наумов А.В., Романов И.Д. Терапия хронического болевого синдрома в условиях изоляции. Доктор.Ру. *Неврология Психиатрия*. 2020;19(4):11-7 [Shavlovskaya OA, Naumov AV, Romanov ID. Treating chronic pain during isolation. Doctor.Ru. *Neurology Psychiatry*. 2020;19(4):11-7 (In Russ.)]. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-11-17
25. Bruyere O, Honvo G, Veronesi N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
26. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149-62. doi: 10.1002/acr.24131
27. Шавловская О.А., Наумов А.В. Обновленные рекомендации Американского колледжа ревматологии по ведению пациентов с остеоартрозом. *Ремедиум*. 2020;4-6:42-52 [Shavlovskaya OA, Naumov AV. Updated recommendations of the American College of rheumatology for the management of patients with osteoarthritis. *Remedium*. 2020;4-6:42-52 (In Russ.)]. doi: 10.21518/1561-5936-2020-4-5-6-42-52
28. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *РМЖ*. 2019;(4):2-6 [Alekseeva LI. Clinical guidelines update on the treatment of patients with osteoarthritis in 2019. *RMJ*. 2019;(4):2-6 (In Russ.)].
29. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578-89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011
30. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М. и др. Систематический анализ исследований противоопухолевых эффектов хондропротекторов глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата. *РМЖ. Мед. обозрение*. 2019;4(1):4-10 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Systematic study review on antitumor effects of glucosamine and chondroitin sulfate cartilage protectors. *RMJ. Medical Review*. 2019;4(1):4-10 (In Russ.)].
31. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9-21 [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology J*. 2019;13(2):9-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
32. Cecchini M, Sassi F, Lauer JA, et al. Tackling of unhealthy diets, physical inactivity, and obesity: health effects and cost-effectiveness. *Lancet*. 2010;376:1775-84. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61514-0
33. Tat SK, Pelletier J-P, Verges J, et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):R117. doi: 10.1186/ar2325
34. Elgawish MH, Zakaria MA, Fahmy HS, Shalaby AA. Effect of chondroitin sulfate on cartilage volume loss and subchondral bone marrow lesions in osteoarthritis knee. *Egypt Rheumatol Rehabilitation*. 2015;13(3):153-8. doi: 10.4103/1110-161x.163948
35. Wildi LM, Raynauld J-P, Martel-Pelletier J, et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):982-9. doi: 10.1136/ard.2010.140848
36. Pelletier J-P, Raynauld J-P, Beaulieu AD, et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:256. doi: 10.1186/s13075-016-1149-0
37. Honvo G, Bruyere O, Geerinck A, et al. Efficacy of Chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis exploring inconsistencies in randomized, placebo-controlled trials. *Adv Ther*. 2019;36(5):1085-99. doi: 10.1007/s12325-019-00921-w

Поступила 15.09.2020

Возможности и ограничения для начальной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии в Российской Федерации

А.А. Шмальц, С.В. Горбачевский

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – тяжелое и, часто, быстро прогрессирующее заболевание с фатальным исходом. Возможность начальной комбинированной ЛАГ-специфической терапии у пациентов исходно высокого риска впервые закреплена в Европейских рекомендациях по легочной гипертензии (ЛГ) в 2009 г., а у пациентов исходно низкого и промежуточного риска – в 2015 г. В 2018 г. Кельнский консенсус экспертов, а затем 6-й Всемирный симпозиум по ЛГ повысили роль начальной комбинированной терапии в алгоритмах лечения ЛАГ. В Российской Федерации зарегистрированы 8 лекарственных форм 7 оригинальных ЛАГ-специфических препаратов. Помимо оригинальных зарегистрировано 6 генерических препаратов. К сожалению, внутривенные и подкожные простаноиды, а также тадалафил для лечения ЛГ в РФ не одобрены. В обзоре проанализированы исследования, посвященные начальной двойной комбинированной ЛАГ-специфической терапии зарегистрированными в РФ препаратами: амбризентаном и риоцигуатом, мацитентаном и риоцигуатом, мацитентаном и силденафилом у пациентов исходно низкого и промежуточного риска, а также ингаляционным илопростом и силденафилом, ингаляционным илопростом и бозентаном у пациентов исходно высокого риска. Благоприятные фармакологические эффекты, обусловленные синергией амбризентана и риоцигуата, а также ингаляционного илопроста и силденафила, требуют дальнейшего клинического подтверждения. Требуют изучения и другие начальные комбинации ЛАГ-специфических препаратов.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, специфическая терапия, рекомендации.

Для цитирования: Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Возможности и ограничения для начальной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (12): 80–85. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.000840

Advantages and limitations of initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension patients in Russia

A.A. Shmalts, S.V. Gorbachevsky

¹Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is severe and often times rapidly progressive disease with fatal outcome. The concept of initial combination of PAH-specific therapies in high risk patients at baseline was first described in the European guidelines on pulmonary hypertension (PH) in 2009, and in low or intermediate risk patients at baseline in 2015. Interestingly, that in Cologne Experts Consensus, and then in the 6th World Symposium on PH medical community started considering initial combination therapy as one of the most important pillars in PAH treatment algorithms in 2018. As of August 2020, as many as 8 formulations of 7 reference PAH-specific drugs are licensed for medical use in the Russian Federation. On top of that, 6 abbreviated drugs (generics) have also become available few years ago. Unfortunately, intravenous and subcutaneous prostacyclin analogs (PCA) and tadalafil are not approved for PH patients treatment in the Russian Federation. In this narrative review paper we attempted to describe studies on initial dual combination therapy with PAH-specific drugs registered in Russia, i.e. ambrisentan and riociguat, macitentan and riociguat, macitentan and sildenafil in low or intermediate risk patients at baseline, as well as iloprost inhaled and sildenafil, iloprost inhaled and bosentan in high risk patients. Some beneficial pharmacological effects due to the synergy between ambrisentan plus riociguat, and inhaled iloprost plus sildenafil appear to be interesting and require further clinical confirmation. Other initial combinations of PAH-specific agents require large-scale clinical trials as well.

Keywords: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, specific therapy, guideline.

For citation: Shmalts A.A., Gorbachevsky S.V. Advantages and limitations of initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension patients in Russia. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (12): 80–85. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.000840

АРЭ – антагонист рецепторов эндотелина
ББК – блокаторы кальциевых каналов
ДЛА – давление в легочной артерии
иФДЭ-5 – ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа
КПОС – катетеризация правых отделов сердца
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛГ – легочная гипертензия

ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
ОФП – острая фармакологическая проба
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
ФК – функциональный класс
6МХ – 6-минутная ходьба
NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – тяжелое и, часто, быстро прогрессирующее заболевание с фатальным исходом [1–3]. Современная ЛАГ-специфическая терапия

пятью классами лекарственных препаратов – простаноидами, антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5), стимулято-

рами растворимой гуанилатциклазы и агонистами рецепторов простагличина позволила существенно улучшить прогноз пациентов [1, 3–6].

Согласно действующим Европейским рекомендациям (ESC/ERS, 2015 [4]) для терапии ЛАГ могут использоваться 16 лекарственных форм 12 специфических препаратов, согласно обновленным рекомендациям Американского торакального общества (CHEST, 2019 [5, 6]) – 14 лекарственных форм 10 специфических препаратов. На протяжении последних двух десятилетий сформировалась концепция последовательной комбинированной ЛАГ-специфической терапии [1, 3–12].

Возможность начальной комбинированной ЛАГ-специфической терапии у пациентов исходно высокого риска впервые закреплена в Европейских рекомендациях по легочной гипертензии (ЛГ) в 2009 г. [8], а у пациентов исходно низкого и промежуточного риска – в Европейских рекомендациях в 2015 г. [4]. В 2018 г. Кельнский консенсус экспертов [10], а затем 6-й Всемирный симпозиум по ЛГ [11] повысили роль начальной комбинированной терапии в алгоритмах лечения ЛАГ. Согласно алгоритму Кельнской группы экспертов при «классической» ЛАГ низкого или промежуточного риска показана стартовая двухкомпонентная пероральная специфическая терапия, а при исходно высоком риске – стартовая трехкомпонентная терапия, включающая внутривенные простаноиды [10]. Согласно алгоритму 6-го Всемирного симпозиума по ЛГ [11] при низком и промежуточном риске должна применяться стартовая пероральная комбинированная терапия (стартовая монотерапия оговорена для отдельных случаев), а при исходно высоком риске – стартовая комбинированная терапия, включающая внутривенные простаноиды (**рис. 1, см. на цветной вклейке**).

При этом достаточной доказательной базой (класс и уровень рекомендаций I–B [4]) для начальной комбинированной терапии у пациентов исходно низкого и промежуточного риска к настоящему времени обладает лишь сочетание амбризентана и тадалафила. Преимущество стартовой комбинации амбризентана и тадалафила перед монотерапией каждым из препаратов при ЛАГ II–III функционального класса (ФК) в снижении риска прогрессирования заболевания, приросте дистанции 6-минутной ходьбы (6МХ) и снижении уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) продемонстрировано в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) III–IV фазы AMBITION ($n=500$) [13].

Меньшую доказательную базу (класс и уровень рекомендаций Па–С [4]) для пациентов исходно высокого риска имеет стартовое сочетание бозентана, силденафила и внутривенного эппростенола, а также стартовое сочетание бозентана и внутривенного эппростенола [14–16]. В неконтролируемом исследовании O. Sitbon и соавт., 2014 ($n=19$) [14] показали, что через 32 ± 19 мес стартовой тройной терапии бозентаном, силденафилом и внутривенным эппростенолом у ранее не получавших специфического лечения пациентов III–IV ФК наблюдалось стойкое клиническое и гемодинамическое улучшение при 100% 3-летней выживаемости.

В Российской Федерации по состоянию на 1 августа 2020 г. [17] зарегистрированы 8 лекарственных форм 7 оригинальных ЛАГ-специфических препаратов (**см. таблицу**).

Помимо оригинальных зарегистрировано также 6 генерических препаратов. К сожалению, внутривенные и подкожные простаноиды, а также тадалафил для лечения ЛГ в нашей стране не одобрены.

Далее мы рассмотрим опубликованные исследования (за исключением описаний отдельных случаев), посвященные начальной комбинированной ЛАГ-специфической терапии зарегистрированными в РФ препаратами. Вначале остановимся на комбинации пероральных препаратов, чаще используемых у пациентов низкого и промежуточного риска.

В 2018 г. в небольшом неконтролируемом исследовании M. Thakrar и соавт. ($n=8$) [19] впервые показали прирост дистанции 6МХ и улучшение гемодинамических показателей (среднего давления в легочной артерии – ДЛА, легочного сосудистого сопротивления – ЛСС, сердечного и ударного индексов) у пациентов, получавших стартовую комбинацию амбризентана и риоцигуата. В 2020 г. в неконтролируемом исследовании C. Thornton и соавт. ($n=12$) [20] продемонстрировали улучшение эхокардиографических показателей (систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана, Tei-индекса правого желудочка, соотношения диаметров правого и левого желудочков, расчетного давления в правом желудочке и площади правого предсердия) на фоне начальной терапии амбризентаном и риоцигуатом. Любопытно, что в экспериментальной работе F. Liang и соавт. [21] выявили биохимический синергизм амбризентана и риоцигуата еще в 2014 г. Авторы обнаружили, что сочетание риоцигуата и амбризентана вызывало значительно более выраженную легочную вазодилатацию, чем сумма релаксирующих эффектов каждого из препаратов (при этом комбинация риоцигуата с бозентаном и мацитаном подобным эффектом не обладала), и объяснили этот благоприятный фармакологический эффект дополнительной продукцией оксида азота, вызванной стимулирующей эндотелиновых рецепторов типа B (амбризентан, в отличие от бозентана и мацитантана – селективный АРЭ типа А).

Очевидно, что сочетание бозентана и силденафила не может рассматриваться как опция для начальной комбинированной ЛАГ-специфической терапии. Несмотря на наличие такого опыта [22, 23], исследования COMPASS-2 и NCT00323297 убедительно показали неэффективность последовательной комбинации этих препаратов, вероятно, вследствие опосредованного цитохромом P450 лекарственного взаимодействия со снижением концентрации силденафила [24–26].

Публикаций по начальной комбинированной ЛАГ-специфической терапии бозентаном и риоцигуатом к настоящему времени нет.

При наличии фармакокинетической информации о начальной комбинации амбризентана и силденафила (в том числе об отсутствии лекарственного взаимодействия, опосредованного цитохромом P450 [27, 28]) к настоящему времени имеются лишь единичные клинические упоминания о стартовой комбинированной терапии этими препаратами, причем результаты комбинации не приводятся отдельно [22].

В 2019 г. в ретроспективном исследовании R. Sulica и соавт. ($n=15$) [29] впервые продемонстрировали эффектив-

Сведения об авторах:

Горбачевский Сергей Валерьевич – д.м.н., проф., зав. отд-нием хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева», проф. каф. сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Контактная информация:

Шмальц Антон Алексеевич – д.м.н., вед. науч. сотр. отд-ния хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева», доц. каф. сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. Тел.: +7(910)465-84-17; e-mail: shmaltzanton@inbox.ru

Одобрённые в РФ ЛАГ-специфические препараты по состоянию на 01.08.2020 [17]

Торговое наименование	Международное непатентованное наименование	Дата регистрации	Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения
Оригинальные референтные препараты			
Адемпас	Риоцигуат	25.09.2014	Байер АГ
Апбрави	Селексипаг	07.06.2019	ООО «Джонсон & Джонсон»
Вентавис	Илопрост	23.06.2010	Байер АГ
Волибрис	Амбризентан	12.12.2011	АО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг»
Опсамит	Мацитентан	16.11.2015	ООО «Джонсон & Джонсон»
Ревацио	Силденафил	09.02.2011	Пфайзер Инк.
Траклир*	Бозентан	27.07.2011	ООО «Джонсон & Джонсон»
Траклир ДТ	Бозентан	14.03.2016	ООО «Джонсон & Джонсон»
Генерики (воспроизведенные) препараты			
Бозентан	Бозентан	27.12.2019	ООО «Герофарм»
Бозенекс	Бозентан	21.03.2017	АО «Рафарма»
Бозентан Канон	Бозентан	28.03.2019	ЗАО «Канонфарма Продакшн»
Вазенекс	Бозентан	08.08.2019	АО «Фармсинтез»
Силденафил	Силденафил	15.08.2017	АО «Вертекс»
Силденафил Кардио	Силденафил	29.11.2017	НАО «Северная звезда»

*Зарегистрирован в РФ в 2006 г., прошел перерегистрацию в 2008 и 2011 гг. [1, 18].

ность стартовой комбинации мацитентана и риоцигуата. У ранее не получавших специфической терапии больных с ЛАГ III ФК (подавляющее большинство) на фоне терапии мацитентаном и риоцигуатом увеличивалась дистанция 6МХ, снижался уровень BNP, улучшались гемодинамические показатели (среднее ДЛА, ЛСС и сердечный индекс), а низкая степень риска ЛАГ достигалась в 47% случаев через $13,7 \pm 3,6$ мес терапии (рис. 2, см. на цветной вклейке). Трехлетняя выживаемость составила 85%. R. Sulica и соавт. [29] отмечают, что при начальной комбинированной терапии мацитентаном и риоцигуатом среднее ДЛА снижалось, а сердечный индекс повышался в большей степени, чем при монотерапии этими препаратами по данным исследований PATENT [30] и SERAPHIN [31].

В посвященном начальной ЛАГ-специфической терапии ретроспективном исследовании A. Rinaldi и соавт., 2018 [23] 28 пациентов получали стартовую комбинацию мацитентана и силденафила. Последняя эффективнее улучшала гемодинамику (среднее ДЛА, ЛСС и сердечный индекс), чем монотерапия АРЭ или иФДЭ-5. В неконтролируемом исследовании REPAIR, 2020 [32], продемонстрировавшем увеличение ударного объема правого желудочка и улучшение некоторых гемодинамических показателей при терапии мацитентаном, 27 пациентов со II–III ФК получали мацитентан в начальной комбинации с иФДЭ-5. Однако информация, с какими именно иФДЭ-5 сочетали мацитентан, а также результаты терапии для указанной подгруппы, не даются. Значимого лекарственного взаимодействия между мацитентаном и силденафилом не наблюдается [33].

Работ по применению селексипага в начальной комбинации с другим зарегистрированными в нашей стране ЛАГ-специфическими препаратами к настоящему времени нет.

Согласно Евразийским рекомендациям по ЛГ-2019 [12] пациентам с ЛАГ высокого исходного риска показана стартовая комбинированная терапия, включающая ингаляционный илопрост (в качестве альтернативы внутривенным простаноидам при отсутствии их регистрации). После ингаляции илопроста наблюдается прямая легочная вазоди-

латация со значительным улучшением ДЛА, ЛСС, сердечного выброса, а также насыщения кислородом смешанной венозной крови [34].

Еще в 2001 г. H. Wilkens и соавт. [35] показали, что комбинация ингаляционного илопроста с силденафилом при краткосрочном применении эффективнее снижала среднее ДЛА, чем каждый из препаратов в отдельности. Кроме того, комбинация позволяла избежать быстрого возврата среднего ДЛА к исходному после окончания действия илопроста.

В 2002 г. H. Ghofrani и соавт. [36] продемонстрировали большее краткосрочное снижение ЛСС под влиянием комбинации ингаляционного илопроста и силденафила по сравнению с суммой эффектов каждого из препаратов в отдельности. Синергизм препаратов с благоприятным фармакологическим эффектом авторы объяснили тем, что иФДЭ-5 силденафил может препятствовать деградации не только циклического гуанозинмонофосфата, но также и циклического аденозинмонофосфата (обуславливающего вазодилатирующий эффект простаноидов) и тем самым пролонгировать действие ингаляционного илопроста [36–39].

M. Lopez-Meseguer и соавт., 2013 [40] использовали комбинацию ингаляционного илопроста и силденафила в качестве альтернативы внутривенному эпипростену у 8 пациентов с ЛАГ IV ФК, 4 из которых были кандидатами на трансплантацию легких. Стартовая комбинация использовалась в 6 случаях. При исходной невозможности прохождения теста 6МХ ввиду клинической тяжести уже через 3 мес была достигнута дистанция 322 ± 90 м (рис. 3). Выживаемость через 1 и 5 лет составила 100 и 75%, никто из пациентов не оставался в IV ФК. Трансплантация легких выполнена одному пациенту через 6,8 года, еще один кандидат умер через 1,2 года.

В ретроспективном исследовании H. Gall и соавт., 2016 [41] проанализировали 148 пациентов, получавших комбинированную терапию ингаляционным илопростом и силденафилом. Из них в 24 наиболее тяжелых случаях с ЛАГ III–IV ФК и наибольшими исходным средним ДЛА и ЛСС применялась стартовая комбинация, в остальных случаях – после-

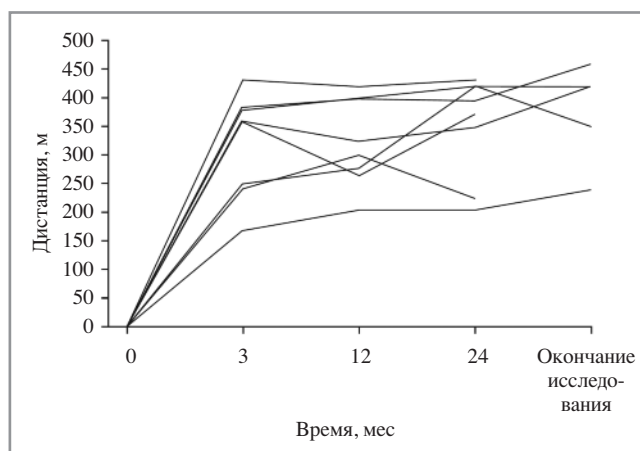


Рис. 3. При исходной невозможности прохождения теста 6МХ ввиду клинической тяжести у 8 пациентов с ЛАГ IV ФК уже через 3 мес начальной комбинированной терапии ингаляционным илопростом и силденафилом достигнута дистанция 322 ± 90 м [40].

довательные. Н. Gall и соавт. и М. Lopez-Meseguer и соавт. объясняют положительный фармакологический эффект комбинации синергизмом ингаляционного илопроста и силденафила [40, 41].

В многоцентровом открытом РКИ III фазы X. Naei и соавт., 2017 ($n=27$) [42] у больных ЛАГ III–IV ФК продемонстрировали, что стартовая комбинация бозентана и ингаляционного илопроста эффективнее увеличивала дистанцию 6МХ, улучшала показатели гемодинамики (среднее ДЛА, сердечный индекс), NT-proBNP, ФК и качество жизни по сравнению с монотерапией каждым из препаратов. Лекарственного взаимодействия между ингаляционным илопростом и бозентаном не отмечается [43].

Публикаций по начальной комбинированной ЛАГ-специфической терапии ингаляционным илопростом в сочетании с амбризентаном, мацитентаном, риоцигуатом и селексиагом до настоящего времени нет.

Заключая анализ работ по начальной двойной ЛАГ-специфической терапии, следует остановиться на ретроспективном исследовании M. Van de Veerdonk и соавт., 2017 ($n=80$) [44], сравнившем эффективность начальной терапии иФДЭ-5 (силденафил и тадалафил) в сочетании с различными АРЭ (амбризентан, бозентан, мацитентан и ситаказентан) и монотерапии этими же препаратами. Авторы пришли к выводу, что начальная двойная комбинированная терапия обеспечивала большее снижение ЛСС, ДЛА, NT-proBNP, а также объема, фракции выброса и напряжения стенки правого желудочка по сравнению с начальной монотерапией.

Представляется, что и результаты нескольких недавних метаанализов [45–47], продемонстрировавших превосходство последовательной двойной комбинированной ЛАГ-спе-

цифической терапии над монотерапией в улучшении показателей гемодинамики и переносимости физической нагрузки, в известной степени можно интерполировать и на начальную комбинированную терапию.

К сожалению, уникальное РКИ TRITON [48], впервые в мировой практике сравнившее эффективность начальной тройной (мацитентан, тадалафил и селексиаг) против начальной двойной (мацитентан и тадалафил) комбинированной терапии у ранее не получавших специфического лечения больных ЛАГ, не достигло первичной конечной точки.

Отсутствие регистрации тадалафила для лечения ЛГ не позволяет рекомендовать начальную комбинированную терапию для пациентов исходно низкого и промежуточного риска в Евразийском алгоритме лечения ЛАГ (рис. 4, см. на цветной вклейке) [12]. Любопытно, что и алгоритм CHEST-2019 [5, 6] рассматривает стартовую комбинированную терапию амбризентаном и тадалафилом для ЛАГ II–III ФК, «если больного можно обеспечить и он не имеет противопоказаний к такой комбинации». Если же «пациента невозможно обеспечить или имеются противопоказания к комбинации амбризентана и тадалафила», предлагается рассмотреть стартовую монотерапию любым из пероральных препаратов.

Мы проанализировали исследования, демонстрирующие эффективность начальной комбинации амбризентана с риоцигуатом, мацитентана с риоцигуатом, а также мацитентана с силденафилом у пациентов исходно низкого и промежуточного риска и начальной комбинации ингаляционного илопроста с силденафилом, ингаляционного илопроста с бозентаном у пациентов исходно высокого риска. Благоприятные фармакологические эффекты, обусловленные синергией амбризентана и риоцигуата, а также ингаляционного илопроста и силденафила, требуют дальнейшего клинического подтверждения. Требуют изучения и другие начальные комбинации ЛАГ-специфических препаратов.

К сожалению, несмотря на очевидные успехи, ЛАГ пока остается неизлечимым заболеванием. У многих больных специфическая монотерапия не приводит к существенному улучшению или даже к стабилизации, у других после начального эффекта наблюдается дальнейшее прогрессирование заболевания. Начальная комбинированная специфическая терапия – важная часть стратегии лечения [1, 3–6, 10–12]. При совместном назначении препараты влияют на несколько путей патогенеза ЛАГ, усиливают и дополняют свойства друг друга. Эффективность сочетания препаратов определяется с учетом возможных лекарственных взаимодействий и риска побочных эффектов. При назначении начальной комбинированной ЛАГ-специфической терапии следует учитывать организационные, юридические и других формальности, предшествующие ее получению в регионах РФ.

Раскрытие интересов: статья подготовлена при поддержке компании АО «Байер».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2018 [Martynyuk TV. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2018 (In Russ.)].
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343-9. doi: 10.7326/0003-4819-115-5-343
3. Galié N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: From the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J.* 2010;31:2080-6.
4. Galié N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric

- and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317
5. Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2019;155(3):565-86. doi: 10.1016/j.chest.2018.11.030
6. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Систематический обзор как основа клинических рекомендаций: рекомендации CHEST по терапии легочной артериальной гипертензии у взрослых. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):105-14 [Shmalts AA, Gorbachevsky SV. A systematic review as a method of gathering scientific evidence into clinical guidelines: CHEST-2019 guideline for the therapy pulmonary arterial hypertension in adults. *Therapeutic Archive*. 2019; 91(12): 105-14 (In Russ.)].
7. Galié N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(24):2243-78. doi: 10.1016/j.ehj.2004.09.014
8. Galié N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-537. doi: 10.1093/eurheartj/ehp297
9. Galié N, Corris PA, Frost, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl.): D60-72. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.031
10. Hoeper MM, Apitz C, Grünig E, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:37-45. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.082
11. Galié N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801889. doi: 10.1183/13993003.01889-2018
12. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии, 2019. *Евразийский кардиологический журн*. 2020;1:78-124 [Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Evrzjskij kardiologicheskij zhurnal*. 2020; 1:78-124. doi: 10.24411/2076-4766-2020-10002 (In Russ.)].
13. Galié N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(9):834-44. doi: 10.1056/NEJMoa1413687
14. Sitbon O, Jaïs X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1691-7. doi: 10.1183/09031936.00116313
15. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24:353-9. doi: 10.1183/09031936.04.00028404
16. Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:150-8. doi: 10.1016/j.healun.2011.11.002
17. Государственный реестр лекарственных средств [State Register of Medicines (In Russ.)]. <https://grls.rosminzdrav.ru>
18. Государственный реестр лекарственных средств, 2008 [State Register of Medicines, 2008 (In Russ.)]. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=08c04b68-236a-4548-b0fb-8f8862a635d4&t=
19. Thakrar MV, Weatherald JC, Varughese RA, et al. Initial Combination Therapy With Riociguat and Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension: A Prospective Open-label Study. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(4S):S53-S54. [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(18\)30116-5/abstract](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(18)30116-5/abstract). doi: 10.1016/j.healun.2018.01.115
20. Thornton CS, Helmersen D, Thakrar MV, et al. Early Echocardiographic Improvements with Upfront Riociguat and Ambrisentan Combination Therapy for Incident Pulmonary Arterial Hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(4S):S508-509. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053249820301376>
21. Liang F, Yang S, Fan P, et al. Ambrisentan And Riociguat Synergistically Relax Endothelin-Induced Contraction Of Rat Pulmonary Arteries. *Am J Respir Critical Care Med*. 2014;189:A3324. https://www.atls-journals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2014.189.1_MeetingAbstracts.A3324
22. Sitbon O, Sattler C, Bertoletti L, et al. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1727-36. doi: 10.1183/13993003.02043-2015
23. Rinaldi A, Dardi F, Albini A, et al. Haemodynamic and exercise effects of different types of initial oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(Suppl. 1):1328. https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/suppl_1/ehy566.P6341/5081319
24. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46(2):405-13. doi: 10.1183/13993003.02044-2014
25. Vizza CD, Jansa P, Teal S, et al. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Dis*. 2017;17(1):239. doi: 10.1186/s12872-017-06743
26. Траклир®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛС-002509-27072011 [Tracleer®. Instructions for the use of a medicinal product for medical use. ЛС-002509-27072011 (In Russ.)]. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3ee54c15-dde4-4f9c-ad24-98b60d764792&t=6787405a-d4a4-44db-8d8b-58c25dc6a356
27. Spence R, Mandagere A, Dufton C, et al. Pharmacokinetics and safety of ambrisentan in combination with sildenafil in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(12):1451-9. doi: 10.1177/0091270008324180
28. Hakamata A, Odagiri K, Miyakawa S, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Sildenafil-Bosentan and Sildenafil-Ambrisentan Combination Therapies for Pulmonary Hypertension. *Clin Transl Sci*. 2016;9(1):29-35. doi: 10.1111/cts.12382
29. Sulica R, Sangli S, Chakravarti A, et al. Clinical and hemodynamic benefit of macitentan and riociguat upfront combination in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2019;9(1):2045894019826944. doi: 10.1177/2045894019826944
30. Ghofrani HA, Galié N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-40.
31. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809-18.
32. Noordegraaf AV, Channick R, Cottrell E, et al. Results from the REPAIR Study Final Analysis: Effects of Macitentan on Right Ventricular (RV) Remodelling in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(4S):S16. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053249820311578>
33. Sidharta PN, van Giersbergen PLM, Wolzt M, et al. Investigation of mutual pharmacokinetic interactions between macitentan, a novel endothelin receptor antagonist, and sildenafil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(5):1035-42. doi: 10.1111/bcp.12447
34. Вентавис®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛСР-005775/10-160117 [Ventavis®. Instructions for the use of a medicinal product for medical use. ЛСР-005775/10-160117 (In Russ.)]. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=50043553-1cc8-454a-97a3-b88491ce7347&t=768437a4-fa2e4097-a413-4ef4f7bde608
35. Wilkens H, Guth A, König J, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;104(11):1218-22. doi: 10.1161/hc3601.096826
36. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*. 2002;136(7):515-22. doi: 10.7326/0003-4819-136-7-200204020-00008
37. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev*. 1995;75(4):725-48. doi: 10.1152/physrev.1995.75.4.725
38. Rabe KF, Tenor H, Dent G, et al. Identification of PDE isozymes in human pulmonary artery and effect of selective PDE inhibitors. *Am J Physiol*. 1994;266:L536-43. doi: 10.1152/ajplung.1994.266.5.L536

39. Ahn HS, Foster M, Cable M, et al. Ca/CaM-stimulated and cGMP-specific phosphodiesterases in vascular and non-vascular tissues. *Adv Exp Med Biol.* 1991;308:191e197. doi: 10.1007/978-1-4684-6015-5_15
40. Lopez-Meseguer M, Berastegui C, Monforte V, et al. Inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with severe pulmonary arterial hypertension delays the need for lung transplantation. *Transplant Proc.* 2013;45(6):2347-50. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.03.040
41. Gall H, Sommer N, Milger K, et al. Survival with sildenafil and inhaled iloprost in a cohort with pulmonary hypertension: an observational study. *BMC Pulm Med.* 2016;16:5. doi: 10.1186/s12890-015-0164-2
42. Han X, Zhang Y, Dong L, et al. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Using Initial Combination Therapy of Bosentan and Iloprost. *Respir Care.* 2017;62(4):489-96. doi: 10.4187/respcare.05280
43. Austin MJ, McDougall NI, Wendon JA, et al. Safety and efficacy of combined use of sildenafil, bosentan, and iloprost before and after liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Liver Transpl.* 2008;14(3):287-91. doi: 10.1002/lt.21310
44. Van de Veerdonk MC, Huis in t Veld AE, Marcus JT, et al. Upfront combination therapy reduces right ventricular volumes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017;49(6):1700007. doi: 10.1183/13993003.00007-2017
45. Liu HL, Chen XY, Li JR, et al. Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest.* 2016;150(2):353-66. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.031
46. Fox BD, Shtraichman O, Langleben D, et al. Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2016;32(12):1520-30. doi: 10.1016/j.cjca.2016.03.004
47. Lajoie AC, Lauzière G, Lega J-C, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):291-305. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00027-8
48. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Efficacy and Safety of Initial Triple Oral Versus Initial Double Oral Combination Therapy in Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Results of the Randomized Controlled TRITON Study. *Ann Thorac Soc.* 2020:A2928-A2928. https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A2928

Поступила 11.08.2020

Диагностика и лечение наследственного ангиоотека с нормальным уровнем C_1 -ингибитора

А.В. Емельянов¹, Е.В. Лешенкова¹, Г.А. Каменева²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница», Архангельск, Россия

Аннотация

Наследственный ангиоотек (НАО) с нормальным уровнем C_1 -ингибитора является редким потенциально жизнеугрожающим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, которое впервые описано в 2000 г. Клинические проявления его напоминают НАО с дефицитом C_1 -ингибитора. В обзоре приводятся данные о распространенности, механизмах развития, генетике и диагностических критериях НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора. Обсуждаются различные подтипы этого заболевания и принципы лечения (купирование симптомов, краткосрочная и длительная профилактика). Описан клинический случай семейного НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора и мутацией гена плазминогена у 2 пациенток. Особенностью заболевания явились поздняя постановка правильного диагноза (через 10–25 лет после начала болезни), отягощенная наследственность (наличие аналогичной мутации гена плазминогена у 3 кровных родственников женского пола, у одной из которых – без клинических симптомов), сочетание в клинической картине у двух родных сестер ангиоотечек лица, языка, гортани и абдоминальных атак.

Ключевые слова: наследственный ангиоотек с нормальным уровнем C_1 -ингибитора, механизм развития, диагностика, лечение, клинический пример.

Для цитирования: Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Каменева Г.А. Диагностика и лечение наследственного ангиоотека с нормальным уровнем C_1 -ингибитора. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (12): 86–90. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200447

Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C_1 -inhibitor level

A.V. Emelyanov¹, E.V. Leshenkova¹, G.A. Kameneva²

¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia

Hereditary angioedema (HAE) with normal C_1 -inhibitor level is a rare potentially life-threatening disorder with autosomal dominant inheritance which was first described in 2000. Its clinical presentation is similar to HAE with C_1 -deficiency. The review is summarized data about its prevalence, mechanisms, genetics and diagnostic criteria. Different subtypes and treatment options (on demand, short term and long-term prophylaxis) are discussed. We describe family clinical cases of 2 female patients with normal C_1 -inhibitor and plasminogen gene mutation. Their features were late diagnosis (in 10 and 25 years after the onset of symptoms), family history (similar genetic mutation in 3 female members of the same family, including 1-asymptomatic) and combination of face, tongue, larynx and abdominal angioedema in patient and her sibling.

Keywords: hereditary angioedema with normal C_1 -inhibitor, mechanisms, diagnosis, treatment and clinical case.

For citation: Emelyanov A.V., Leshenkova E.V., Kameneva G.A. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C_1 -inhibitor level. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (12): 86–90. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200447

НАО – наследственный ангиоотек

АДТН – аутосомно-доминантный тип наследования

Введение

Первое описание ангионевротического отека в 1882 г. принадлежит немецкому клиницисту Н. Quincke. Канадский врач W. Osler в 1888 г. выделил наследственную форму болезни. В 1963 г. V. Donalds и R. Evans показали ее связь с дефицитом ингибитора первого компонента системы комплемента (C_1 -ингибитора). В 2000 г. две независимые группы исследователей из Германии и Северной Америки впервые описали наследственный ангиоотек (НАО) с нормальным уровнем C_1 -ингибитора сначала у женщин, а потом и у мужчин [1–3].

Классификация и механизмы развития

НАО является редким потенциально жизнеугрожающим заболеванием, характеризующимся поражением кожи и слизистых оболочек. Предполагается, что оно встречается с частотой 1:10 000–1:50 000. Различают НАО с дефицитом C_1 -ингибитора (НАО I типа и НАО II типа) и НАО с его

нормальным уровнем (бывшее название – НАО III типа, эстрогензависимый ангиоотек) [4, 5]. Первая форма обусловлена генетически детерминированным абсолютным или относительным дефицитом C_1 -ингибитора, при второй его концентрация и функция не изменены.

C_1 -ингибитор является гликопротеином, состоящим из 478 аминокислот. Он относится к семейству ингибиторов сериновых протеаз и регулирует активность нескольких систем: комплемента (C_1), калликреин-кининовой, свертывания крови (факторы XII и XI) и фибринолиза (плазмин) – 4, 5. Ген, кодирующий его синтез (SERPING1), локализован на длинном плече хромосомы 11 (11q12–q13.1). Известно более 450 мутаций, приводящих к нарушению структуры и функции C_1 -ингибитора. Примерно в 25% случаев мутации могут возникать в постнатальном периоде жизни, в связи с чем отягощенная наследственность наблюдается не у всех пациентов [4].

У больных НАО с дефицитом C_1 -ингибитора чаще (80–85%) встречается его абсолютный (тип I) и реже (15–20%) – относительный дефицит (тип II). В первом случае отмечается

Таблица 1. Клинические и лабораторные особенности различных типов НАО [6, 13]

Характеристики	НАО с дефицитом C_1 -ингибитора	НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора
Возраст начала	Более ранний (средний возраст 11,7 года)	Более поздний (средний возраст 26,8 года)
Пол	Одинаковая частота у мужчин и женщин	Женщины страдают чаще, чем мужчины, и имеют более тяжелое течение болезни
Генетические особенности	АДТН, отягощенная наследственность у 75% пациентов, у 25% – мутация <i>de novo</i> (наследственность отсутствует). Мутации гена C_1 -ингибитора (SERPING1)	бессимптомными носителями (особенно при подтипе с мутацией гена фактора XII). Возможны мутации генов фактора XII, плазминогена, кининогена-1, ангиопоэтина-1 или неидентифицированная мутация
Клинические проявления	Отеки без крапивницы. Длительные атаки (2–5 дней), у 30% больных маргинальная эритема	Отеки напоминают НАО I и II типа, отсутствует маргинальная эритема
Локализация	Отеки конечностей и абдоминальные и ларингеальные атаки более часты, чем отеки лица	Отеки лица более часты, чем отеки конечностей, ларингеальные и абдоминальные атаки. Возможен отек языка (при мутации гена плазминогена)
Частота абдоминальных атак	~90%	~50%
Триггеры атак	Стресс, травма, инфекции, прием эстрогенов	Стресс, травма, инфекции, прием эстрогенов (в большей степени при мутации фактора XII, чем при неидентифицированной мутации)
Течение	Менее вариабельное, более частые атаки	Более вариабельное, длительные ремиссии, частое поражение одной области
Уровень C_4	Снижен	Нормальный
Концентрация C_1 -ингибитора	Снижена при НАО I типа, нормальна или повышена при НАО II типа	Нормальная

уменьшение его продукции, приводящее к снижению концентрации (как правило, на 50% и более) и функциональной активности, во втором – уменьшение активности (более чем в 2 раза) при нормальном или повышенном уровне C_1 -ингибитора. Наследование заболевания осуществляется по ауто-сомно-доминантному типу наследования (АДТН). Для него характерна высокая пенетрантность мутации генов SERPING1.

Распространенность НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора изучена недостаточно. Предполагается, что эта форма болезни встречается не более чем у 10–20% всех пациентов с НАО [5]. Для этого заболевания характерен АДТН. В связи с неполной пенетрантностью мутации генов мужчины могут быть ее бессимптомными носителями. В последние годы описано несколько мутаций генов, которые ассоциированы с развитием заболевания: фактора XII (у 20–25% больных), плазминогена, кининогена-1, ангиопоэтина-1 или неидентифицированная мутация (наиболее частый вариант). Предполагается, что эти мутации могут определять клинические особенности болезни (табл. 1) [6, 7].

Механизм развития отеков при НАО обусловлен активацией контактной (фактора XII) и калликреин-кининовой системы с образованием брадикинина, который посредством стимуляции B_2 - и, возможно, B_1 -рецепторов повышает сосудистую проницаемость (рис. 1). Этим объясняется недостаточная эффективность у пациентов антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов. Активация системы комплемента, сопровождающаяся снижением уровня C_4 , по-видимому, не участвует в развитии ангиоотека, но рассматри-

вается в последние годы в качестве диагностического критерия дефицита C_1 -ингибитора [9].

Механизм развития НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора изучен недостаточно. Предполагается, что при этой форме заболевания также наблюдается усиление продукции брадикинина. В последние годы выделено несколько ее подтипов в зависимости от выявляемой у пациентов мутации генов [6, 10–12]. Возможными механизмами их влияния на развитие отеков считается активация калликреин-кининовой системы (мутации генов фактора XII, плазминогена) и повышение проницаемости сосудистого эндотелия под влиянием брадикинина (мутация ангиопоэтина-1). Не исключено, что генетическая неоднородность НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора является одной из причин гетерогенности клинической картины этого заболевания.

Клиническая картина

Особенности различных типов НАО представлены в табл. 1. Они свидетельствуют о гетерогенности течения НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора. Среди пациентов преобладают женщины с локализацией отеков на лице, языке, мягком небе и меньшей частотой ларингеальных и абдоминальных атак. Заболевание, как правило, начинается в более позднем возрасте, чем НАО I и II типа. Течение болезни более вариабельно, возможны ее длительные ремиссии (см. табл. 1).

Влияние эстрогенов на течение НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора отличается вариабельностью. Впервые эта форма заболевания описана у женщин [1, 2]. Атаки

Сведения об авторах:

Лешенкова Евгения Владиславовна – к.м.н., доц., ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4616-3166

Каменева Галина Альбертовна – врач аллерголог-иммунолог ГБУЗ АО «Архангельская ОКБ». ORCID ID: 0000-0002-2328-9420

Контактная информация:

Емельянов Александр Викторович – д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(812)970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8574-6869

Таблица 2. Диагностика НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора [5, 6]**Консенсусные критерии*:**

- 1) наличие в анамнезе рецидивирующих ангиоотеков без крапивницы и приема известных лекарственных препаратов, могущих вызвать их развитие
- 2) нормальные или незначительно измененные уровень C_4 , концентрация C_1 -ингибитора или его функциональная активность
- 3) документированное отсутствие эффекта высоких доз антигистаминных препаратов (например, неседативных антигистаминных препаратов, назначаемых до 4 раз в день)
- 4) наличие известной мутации генов (фактора XII, плазминогена, кининогена-1, ангиопоэтина-1) или семейного анамнеза ангиотека

Подтверждающие данные:

- 1) отсутствие эффекта при введении эпинефрина и глюкокортикоидов
- 2) наличие быстрого (через 30–120 мин) и длительного (более 6 ч) эффекта при назначении антибрадикининовых препаратов
- 3) документированный визуально ангиоотек или (при преимущественно абдоминальных симптомах) доказательство наличия отека кишечника при компьютерной или магнитно-резонансной томографии (ультразвуковое исследование может быть использовано, но оно менее чувствительно)

Разрабатываемые биомаркеры

Определение порога стимулированной активности калликреина [17]

*Должны быть представлены все 4 критерия. При отсутствии семейного анамнеза или маркеров для диагностики могут использоваться подтверждающие данные.

возникали у них во время беременности и при приеме эстрогенов (контрацептивы, гормональная заместительная терапия), в связи с чем заболевание исходно получило название «эстрогензависимые отеки». В последующем оказалось, что часть женщин хорошо переносят прием этих препаратов. Эта форма НАО описана также у мужчин [3].

Отрицательное влияние эстрогенов на течение ангиоотечков наблюдается и при НАО I и II типа. Механизмы такого эффекта изучены недостаточно. Предполагается, что эстрогены повышают концентрацию брадикинина в крови за счет снижения уровня C_1 -ингибитора, активации транскрипции фактора XII, повышения уровня прекалликреина и торможения активности ангиотензинпревращающего фермента (киназа II) [14]. Кроме того, они могут увеличивать экспрессию B_2 -рецепторов брадикинина [15]. Показано, что отрицательное влияние эстрогенов чаще наблюдается у пациентов с мутацией гена фактора XII [16].

Диагностика

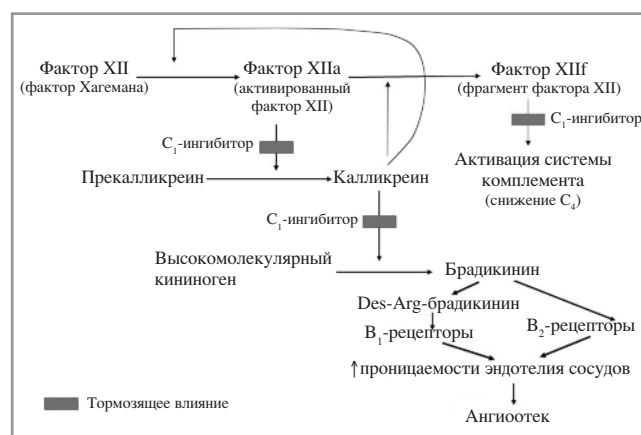
Диагностика НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора затруднена из-за отсутствия его биомаркеров (за исключением известных мутаций), доступных для определения в реальной клинической практике. Международными экспертами предложены следующие критерии диагностики этого заболевания (табл. 2).

Лечение

Лечение НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора разработано недостаточно. В связи с небольшим количеством пациентов контролируемые клинические исследования при этой форме заболевания не проводились. На основании открытых наблюдений для ее лечения используются те же препараты, что для терапии НАО с дефицитом C_1 -ингибитора.

Терапия НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора предусматривает лечение атак, краткосрочную и длительную профилактику рецидива заболевания [5, 6].

Для купирования развившегося отека препаратами первого ряда является икатибант (Фиразир®), концентрат C_1 -ингибитора, получаемый из человеческой плазмы (Беринерт®), или рекомбинантный C_1 -ингибитор (Ruconest®, в России не зарегистрирован) [6]. При отсутствии этих препаратов до-

**Рис. 1. Механизм развития НАО [8, 9].**

пускается введение свежезамороженной плазмы, которая содержит C_1 -ингибитор (внутривенно капельно 250 мл). Назначение последней по возможности следует избегать из-за риска передачи вирусных инфекций (гепатита В и С, ВИЧ) и вероятности развития побочных реакций (крапивницы, анафилактического шока, гемолиза).

Икатибант (Фиразир®) – синтетический пептид, состоящий из 10 аминокислот, является селективным и конкурентным антагонистом B_2 -рецепторов брадикинина. Он вводится подкожно в дозе 30 мг медицинским работником или самим пациентом. Препарат эффективен для купирования различных типов НАО [4] и может использоваться у взрослых и детей с 2 лет. В нескольких открытых исследованиях показано, что при НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора отмечается более замедленное начало его действия (через 40 мин) и полное разрешение отеков (через 24–27 ч), чем при НАО с дефицитом C_1 -ингибитора (15 мин и 5–10 ч соответственно). В первом случае большему числу пациентов требовалась повторное введение препарата, чем во втором (37,5 и 22% соответственно) [18, 19]. Описан случай разрешения ангиотека языка и глотки после введения икатибанта у пациента, не ответившего на лечение концентратом C_1 -ингибитора [20].

Для купирования атак НАО больные должны иметь шприцы с препаратом для лечения 2 атак и постоянно носить их с собой [4].

Исследования человеческого концентрата C_1 -ингибитора показали его эффективность у некоторых больных НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора и отсутствие эффекта у других [5]. Препарат вводится внутривенно, что может затруднять его самостоятельное использование пациентами в домашних условиях.

Краткосрочная профилактика осуществляется перед медицинскими процедурами, которые могут быть триггерами атак НАО (хирургические вмешательства, экстракция зубов, эндоскопические исследования и др.). Препаратом выбора для нее является концентрат C_1 -ингибитора (Беринерт®), который вводится внутривенно менее чем за 6 ч (оптимально – за 2 ч) до предполагаемого вмешательства в дозе 1000 Ед (или 20 Ед/кг массы тела) у взрослых и детей с 2 лет [6].

При отсутствии концентрата C_1 -ингибитора возможно использование аттенуированных андрогенов (даназол 200–600 мг/сут за 5–7 дней до и 2–3 дня после процедуры, увеличение дозы препарата в 2 раза у пациентов, получающих его постоянно) или свежемороженой плазмы (250 мл за 1–12 ч до процедуры), которые в настоящее время относятся к препаратам второго ряда [6].

При НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора рандомизированные клинические исследования, подтверждающие эффективность перечисленных выше препаратов для краткосрочной профилактики, отсутствуют. В связи с этим рекомендуется иметь наготове средства неотложной терапии, которые вводятся при развитии атак НАО.

В ряде исследований показана возможность использования для длительной профилактики НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора его концентрата из человеческой плазмы, антифибринолитиков, андрогенов и пероральных прогестинов (off-label) [21, 22].

В небольшом наблюдении установлено, что введение плазменного концентрата C_1 -ингибитора (1000 Ед 1–2 раза в неделю) предупреждает развитие атак НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора во время беременности. Механизм действия препарата остается неясным. Предполагается, что высокий уровень C_1 -ингибитора может подавлять продукцию брадикинина [22]. Согласно другой гипотезе, у пациентов перед атакой может наблюдаться избыточное потребление C_1 -ингибитора, которое компенсируется введением его концентрата [21].

Длительное наблюдение за 72 пациентами с НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора, имеющими мутацию фактора XII, показало эффективность использования для профилактики его атак в ряде случаев транексамовой кислоты, даназола и прогестинов (дезогестрела) [21]. Аналогичные данные получены в ретроспективном исследовании 111 больных с НАО, имеющих мутацию гена плазминогена [23]. Механизм действия этих препаратов изучен недостаточно. Возможно, что они уменьшают продукцию брадикинина.

Следует отметить, что снижение частоты обострений в цитируемых выше исследованиях достигалось также за счет отмены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, эстрогенсодержащих препаратов (контрацептивы, гормональная заместительная терапия) [21].

Таким образом, лечение НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора должно предусматривать обязательную отмену известных триггеров его обострений.

Перспективным направлением терапии является использование человеческих моноклональных антител против плазменного калликреина (ланаделумаб, Takhzyro®), зарегистрированных недавно за рубежом для лечения НАО с дефицитом C_1 -ингибитора (подкожно 300 мг 1 раз в 2 нед, затем через 6 мес 1 раз в 4 нед). Вместе с тем результатов исследований этого препарата при НАО с нормальным уровнем

нем C_1 -ингибитора в доступной нам литературе обнаружить не удалось.

Клиническое наблюдение

Большая Б., 38 лет, кассир. Обратилась с жалобами на рецидивирующие отеки языка, губ, лица, кистей и стоп без крапивницы (рис. 2, см. на цветной вклейке), которые возникали в среднем 1 раз в месяц, нарастали и разрешались в течение 1–2 дней, не купировались приемом супрастина и глюкокортикоидов. Из анамнеза известно, что длительность заболевания составляет около 25 лет. Впервые отеки лица, гортани, конечностей и боли в животе появились в подростковом возрасте без видимой причины с частотой 1 раз в 6 мес. Обследовалась в стационаре по месту жительства, причина заболевания установлена не была. В течение последнего года отметила увеличение частоты возникновения периферических отеков и болей в животе.

Росла и развивалась нормально. Условия жизни хорошие.

В детстве перенесла ангины, позднее диагностирована желчнокаменная болезнь, выполнена холецистэктомия.

При сборе аллергологического анамнеза признаков пищевой, лекарственной, бытовой, эпидермальной, пылевой, грибковой сенсибилизации не выявлено.

Наследственность отрицательна. У отца – отек языка, умер в 33 года. У родной сестры рецидивирующие отеки лица, языка, гортани, брюшной полости.

Гинекологический анамнез: 3 беременности и 3 родов. Ухудшения течения болезни во время беременности не отмечала.

Вредных привычек не имеет.

При дополнительном обследовании в клиническом и биохимическом анализах крови изменений не выявлено: общий иммуноглобулин Е 78,9 МЕ/мл (норма до 100 МЕ/мл), С-реактивный белок – 0,6 г/л. Копрограмма – без особенностей.

Уровень C_1 -ингибитора крови – 0,247 г/л (норма – 0,21–0,43 г/л). Функциональная активность C_1 -ингибитора – 97% (норма – 70–130%), C_4 – 0,20 г/л (норма 0,1–0,4 г/л).

При молекулярно-генетическом исследовании мутаций гена SERPING1 не обнаружено. Найден патогенный вариант гена плазминогена: с988 А>G (p.Lys330Glu) в гетерозиготном состоянии.

Аналогичная мутация обнаружена у родной сестры (28 лет), у которой в течение последних 10 лет наблюдались отеки лица, языка, гортани, брюшной полости, резистентные к антигистаминным препаратам и глюкокортикоидам. Концентрация и функциональная активность C_1 -ингибитора крови у нее в пределах нормы.

У 3 детей пациентки ангиоотекоток нет. Уровень и функциональная активность C_1 -ингибитора у них – в пределах нормальных значений. У 2 детей при молекулярно-генетическом исследовании мутаций гена плазминогена не обнаружено. У третьего ребенка в возрасте 4 лет найдена мутация гена плазминогена: с988 А>G (p.Lys330Glu) в гетерозиготном состоянии без клинических симптомов.

На основании клинической картины заболевания и результатов молекулярно-генетического исследования пациентке Б. поставлен диагноз: НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора с преимущественным поражением лица, языка, гортани, абдоминальными атаками. Мутация гена плазминогена в гетерозиготном состоянии с988 А>G (p.Lys330Glu).

Аналогичный диагноз поставлен и второй больной – ее сестре (пациентка Т., 28 лет).

Для купирования ангиоотекоток назначен икатибант (Фиразир®) по 30 мг подкожно в область живота, для длитель-

ной профилактики – транексамовая кислота перорально по 1 г 3 раза в день. В настоящее время решается вопрос об обезпечении пациенток этими препаратами по месту жительства.

Обсуждение

Особенностью описанного случая явилась поздняя постановка больным правильного диагноза (через 25 лет после начала болезни в первом случае, через 10 лет – во втором), семейный анамнез (наличие заболевания у 2 родных сестер, наличие мутации гена плазминогена без клинических симптомов у дочери одной из них), сочетание в клинической картине у пациентки и ее сестры ангиоотеков лица, языка, гортани и абдоминальных атак, наличие нечасто встречающейся мутации гена плазминогена. Клиническая картина и течение НАО у наших пациенток отличалась от описанного случая больной с ангиоотеком без дефицита C_1 -ингибитора, имеющей мутацию гена фактора XII [24]. Вероятно, это связано с различными мутациями генов, отвечающих за развитие болезни.

Обращает на себя внимание поздняя диагностика НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора. Вероятно, причиной этого явились недостаточные знания врачами различных специальностей этого заболевания, а также отсутствие возможности провести развернутое генетическое обследование. В связи с вариабельностью течения болезни и непредсказуемостью ее атак после получения пациентками лекарственных препаратов планируется оценка клинической картины каждые 3–6 мес для коррекции лечения.

Заключение

НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора является редким и гетерогенным по течению заболеванием. Требуются дальнейшие исследования, которые позволят повысить качество его диагностики и лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Binkley KE, Davis A 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(3):546-50. doi: 10.1067/mai.2000.108106
2. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C_1 -inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000;356(9225):213-17. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02483-1
3. Bork K, Gül D, Dewald G. Hereditary angio-oedema with normal C_1 inhibitor in a family with affected women and men. *Br J Dermatol.* 2006;154(3):542-5. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.07048.x
4. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy.* 2018;73(8):1575-96. doi: 10.1111/all.13384
5. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, et al. Hereditary angioedema with normal C_1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(Suppl. 1):S145-56. doi: 10.2500/aap.2012.33.3627
6. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1136-48. doi: 10.1056/NEJMra1808012
7. Zuraw BL. Hereditary angioedema with normal C_1 inhibitor: Four types and counting. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):884-5. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.015
8. Morgan BP. Hereditary angioedema – therapies old and new. *N Engl J Med.* 2010;363(6):581-3. doi: 10.1056/NEJMe1006450
9. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet.* 2012;379(9814):474-81. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60935-5
10. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiotensinogenase 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):1009-17. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.020
11. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy.* 2018;73(2):442-50. doi: 10.1111/all.13270
12. Bork K, Wulff K, Rossmann H, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy.* 2019;74(12):2479-81. doi: 10.1111/all.13869.
13. Wu MA, Perego F, Zanichelli A, Cicardi M. Angioedema Phenotypes: Disease Expression and Classification. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):162-9. doi: 10.1007/s12016-016-8541-z
14. Wu E. Hereditary angioedema with normal C_1 inhibitor. <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-angioedema-with-normal-c1-inhibitor>
15. Binkley KE. Factor XII mutations, estrogen-dependent inherited angioedema, and related conditions. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):16. doi: 10.1186/1710-1492-6-16
16. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with normal C_1 -INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy.* 2015;70(8):1004-12. doi: 10.1111/all.12648
17. Li HH, Busse P, Lumry WR, et al. Comparison of chromogenic and ELISA functional C_1 inhibitor tests in diagnosing hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(2):200-5. doi: 10.1016/j.jaip.2014.08.002
18. Boccon-Gibod I, Bouillet L. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol.* 2012;168(3):303-7. doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04574.x
19. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Launay D, et al. Hereditary angioedema with normal C_1 inhibitor in a French cohort: Clinical characteristics and response to treatment with icatibant. *Immun Inflamm Dis.* 2017;5(1):29-36. doi: 10.1002/iid3.137
20. Santucci S, Pham H, William Yang WH. HAE with normal C_1 -INH with inconsistent response to C_1 Esterase Inhibitor Infusion but reliably responsive to Icatibant. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(Suppl. 2): abstract AB246. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.989
21. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C_1 -INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy.* 2017;72(2):320-4. doi: 10.1111/all.13076
22. Garcia JFB, Takejima P, Veronez CL, et al. Use of pdC_1 -INH concentrate for long-term prophylaxis during pregnancy in hereditary angioedema with normal C_1 -INH. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1406-8. doi: 10.1016/j.jaip.2017.12.022
23. Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Treatment of patients with hereditary angioedema with the c.988A>G (p.Lys330Glu) variant in the plasminogen gene. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):52. doi: 10.1186/s13023-020-1334-8
24. Фомина Д.С., Бобрикова Е.Н., Сердотецкова С.А. Особенности диагностики и клинических подходов к ведению пациентов с наследственными ангиотеками без дефицита ингибитора C_1 -эстеразы. Анализ клинической ситуации. *Российский аллергологический журнал.* 2020;17(1):58-65 [Fomina DS, Bobrikova EN, Serdotetskova SA. Features of diagnostics and clinical approaches to case management of patients with hereditary angioedema without C_1 esterase inhibitor deficiency. Analysis of the clinical case. *Russ J Allergy.* 2020;17(1):58-65 (In Russ.)]. doi: 10.36691/RAJ.2020.17.1.006

Поступила 24.08.2020

Стеатогепатиты смешанного генеза: больше вопросов, чем ответов (Часть 1)

К.Л. Райхельсон, Э.А. Кондрашина, Е.В. Пазенко

Научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Термин «стеатогепатит» (СГ) применяется для гетерогенной группы заболеваний различной этиологии, характеризующихся сходной морфологической картиной. Ранее диагноз неалкогольной жировой болезни печени подразумевал исключение других причин СГ, в последние годы предполагается возможность комбинации различных этиологических вариантов СГ. В обзоре рассмотрены терминологические, эпидемиологические и патогенетические аспекты наиболее частого сочетания – метаболического и алкогольного генеза, вопросы взаимного влияния этиопатогенетических факторов и выявления преобладающего процесса. Подробно обсуждаются вопросы существующей и перспективной патогенетической и симптоматической терапии. Основой лечения СГ является устранение известных причинных факторов и модификация образа жизни, в терапии в настоящее время следует использовать препараты, доказавшие эффективность при отдельных вариантах СГ, и симптоматическую терапию.

Ключевые слова: стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, адемиеонин.

Для цитирования: Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А., Пазенко Е.В. Стеатогепатиты смешанного генеза: больше вопросов, чем ответов (Часть 1). Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 91–96. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200470

Mixed steatohepatitis: more questions than answers (Part 1)

K.L. Raikhelson, E.A. Kondrashina, E.V. Pazenko

Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

The term "steatohepatitis" is used for a heterogeneous group of diseases of various etiologies, characterized by a similar morphological picture. Earlier the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease implied the exclusion of other causes of steatohepatitis, in recent years it has been suggested that a combination of various etiological variants of steatohepatitis is possible. The review considers the terminological, epidemiological and pathogenetic aspects of the most common combination: metabolic and alcoholic genesis, the issues of the mutual influence of etiopathogenetic factors and the identification of the predominant process. Issues of existing and prospective pathogenetic and symptomatic therapy are discussed in detail. Treatment of steatohepatitis is based on the elimination of known causal factors and lifestyle modification; therapy includes medications, that have been proven to be effective in certain types of steatohepatitis and symptomatic therapy as well.

Keywords: steatohepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, drug-induced liver injury, alcoholic liver disease, ademetionine.

For citation: Raikhelson K.L., Kondrashina E.A., Pazenko E.V. Mixed steatohepatitis: more questions than answers (Part 1). Therapeutic Archive. 2020; 92 (12): 91–96. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200470

АБП – алкогольная болезнь печени
АСГ – алкогольный стеатогепатит
ИМТ – индекс массы тела
КИ – клиническое исследование

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
СГ – стеатогепатит

Термин «стеатогепатит» (СГ) употребляется для обозначения гетерогенной группы болезней печени, которые, несмотря на схожую гистологическую картину, имеют различное происхождение. С морфологическими признаками СГ могут протекать неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и алкогольная болезнь печени (АБП), отдельные фенотипы лекарственных поражений печени, наследственные болезни и ряд других состояний [1]. СГ – наиболее распространенное хроническое заболевание печени [1–3]. У пациента часто одновременно присутствуют несколько взаимодополняющих этиологических факторов. В таких случаях возникают затруднения в формулировке диагноза, дифференциации патологических процессов и подборе терапии. При комбинации причины СГ оказывают синергический эффект, ускоряют прогрессирование и ухудшают прогноз заболевания [4]. Рассмотрим сочетание наиболее частых вариантов СГ – метаболического и алкогольного.

Эпидемиология и терминология

НАЖБП выявляется у 25% населения мира [5], и ее высокая распространенность определяет частое развитие заболеваний печени смешанного генеза.

Предложенные в 1980-х гг. названия НАЖБП и «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ) [6] и их критерии [7] подразумевали строгое исключение алкогольного фактора. С улучшением понимания природы заболевания появилось осознание возможности смешанного генеза СГ. В 2020 г. предложено выделить новую нозологическую форму – жировую болезнь печени, ассоциированную с метаболической дисфункцией (metabolic dysfunction associated fatty liver disease) [8].

В совместных рекомендациях нескольких европейских врачебных ассоциаций, посвященных НАЖБП (EASL–EASD–EASO, 2016) [1], рекомендуется рассматривать другие причины СГ как сопутствующие заболевания и всегда учитывать взаимодействие алкоголя с метаболическими факторами. В литературе встречается термин «как алко-

гольный, так и неалкогольный СГ» [9]. Другие авторы используют термин «комбинированный алкогольный и неалкогольный СГ» [1]. По традициям русскоязычной медицинской литературы мы предпочитаем говорить о смешанном генезе СГ. Все приведенные формулировки являются не совсем удачными. Они не позволяют различить ведущее и фоновое заболевания, а в практике один из процессов является доминирующим, а второй – кофактором [1, 10].

Достоверные эпидемиологические данные о СГ смешанного генеза отсутствуют. В работах, посвященных СГ различной этиологии, отмечается высокая распространенность их комбинаций. Частота стеатоза печени у итальянцев с ожирением, потреблявших гепатотоксичную дозу алкоголя, составляла 94%, среди лиц без ожирения, потреблявших более 60 г этанола в день, – 46%, у непьющих лиц с ожирением – 76% [11]. В отечественном исследовании среди гастроэнтерологических пациентов, злоупотребляющих алкоголем, в 11% случаев выявлялась и НАЖБП [12].

Некоторые патогенетические параллели

Выявленные в полногеномных исследованиях гены риска НАЖБП [13] значимы для развития и других заболеваний, в первую очередь АБП. Аллель rs738409 гена адипонутрина PNPLA3, исходно обнаруженный как фактор прогрессии НАЖБП, ассоциирован с прогрессией АБП [14]. При различных СГ этот полиморфизм связан с риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака [15]. Прогрессирование фиброза при АБП ассоциировано с другими генами, изначально также считавшимися факторами прогрессии НАСГ: полиморфизмами rs58542926 гена, кодирующего трансмембранный белок 6 суперсемейства-2 (TM6SF2), и rs641738 гена липофосфатидилинозитацилтрансферазы MBOAT7-TMC4 [16].

Основа развития стеатоза печени – дисбаланс между поступлением жирных кислот (с пищей, в результате липолиза и липогенеза de novo) и их удалением посредством β -окисления или в составе липопротеинов [1, 17]. Усиление синтеза жирных кислот и снижение катаболизма липидов при хроническом потреблении алкоголя связаны с активацией связывающего регуляторный элемент стерола белка 1с (SREBP-1c) и ингибированием 5'-аденозинмонофосфатактивируемой протеинкиназы [18–20]. Схожие нарушения липидного обмена описаны и при НАЖБП, например активация фактора транскрипции SREBP-1c, который участвует в липогенезе de novo [19].

Другой известный фактор в генезе НАЖБП/НАСГ – синтез провоспалительных цитокинов и адипокинов жировой тканью [1]. Хорошо изучен провоспалительный статус и дисбаланс адипокинов у пациентов с ожирением [21]. Но и хроническое потребление алкоголя приводит к адипокиновому дисбалансу, прежде всего через индукцию окислительного стресса в жировой ткани [22].

В гибели клеток печени при НАЖБП и АБП ведущее значение имеют стресс эндоплазматического ретикула, митохондриальная дисфункция и лизосомальная проницаемость, также обсуждается комбинированное действие внутреннего и внешнего сигнальных путей апоптоза. В последнем наибольшее значение придается рецепторам TRAIL-2 [23].

Определяющую роль в прогрессировании СГ имеет ось «кишечник–печень». Активно обсуждается значимость нарушений проницаемости кишечного барьера, бактериальной транслокации, повышения уровня микробных метаболитов в стимуляции воспаления и фиброза печени [24–26]. При этом кишечные микробные изменения при АБП отличаются от таковых при НАЖБП [25]. Хотя повышение проницаемости кишечника при обоих заболеваниях в итоге приводит к активации клеток Купффера через toll-подобные рецепторы (TLR), в основном TLR4 и TLR9, дальнейшие пути передачи сигналов с TLR, вероятно, разнятся [23, 27].

Вне зависимости от отдельных различий в патогенетических цепях ключевую роль в воспалении при НАСГ и алкогольном СГ (АСГ) играют макрофаги, а в процессах фиброза – звездчатые клетки печени [23].

Взаимодействие этиопатогенетических факторов

Злоупотребление алкоголем негативно влияет на течение СГ у лиц с метаболическим фоном. В американской когорте, включившей 4264 человека со стеатозом печени, общая смертность значительно выше среди участников с чрезмерным потреблением алкоголя в сравнении с умеренно потреблявшими алкоголь, после 5 и 20 лет наблюдения (в среднем). Выявлялась связь чрезмерного потребления алкоголя со смертностью лиц с метаболическим синдромом [28]. В проспективном клиническом исследовании (КИ) эпизодическое злоупотребление алкоголем хотя бы 1 раз в месяц взаимосвязано со значительным прогрессированием фиброза при НАСГ [29].

С другой стороны, имеются данные о протективном влиянии низких доз алкоголя на течение НАЖБП/НАСГ, впервые представленные в 2001 г. J. Dixon и соавт. [30]. С той поры опубликован ряд работ о положительном влиянии низких доз алкоголя на формирование и течение НАЖБП, в части из них приводится гистологическое подтверждение [31, 32].

В КИ, основанном на анализе гистологических данных американской когорты, у умеренно пьющих более низкие шансы иметь диагноз НАСГ и фиброз, чем у непьющих лиц. Вероятность НАСГ снижалась по мере увеличения частоты потребления алкоголя в пределах умеренного диапазона [31].

Метаанализ, включивший 43 175 человек, продемонстрировал, что этанол в дозе менее 40 г/сут обладает протективным эффектом в отношении развития НАЖБП и НАСГ. В случае с НАЖБП этот эффект не зависел от индекса массы тела (ИМТ) и более выражен у женщин [33]. Авторы этого метаанализа [33] провели в дальнейшем менделевское рандомизированное исследование с учетом полиморфизма в гене алкогольдегидрогеназы (ADH1B) в качестве показателя воздействия алкоголя, и оно не доказало положительного влияния умеренного потребления алкоголя на течение НАЖБП [34].

Метаанализ, включивший 16 КИ и 76 608 участников [35], показал редукцию на 22,6% риска развития стеатоза при умеренном потреблении алкоголя, более выраженную у женщин и лиц с повышенным ИМТ, но выявлены отличия в различных гендерных и популяционных этнических группах.

V. Ajmera и соавт. [36], проанализировав 7 наблюдательных КИ, подтвердили отрицательную взаимосвязь между потреблением алкоголя и риском продвинутого течения НАЖБП (НАСГ и фиброз), однако определили методологические недостатки изучавшихся работ, компрометирующие данный вывод.

Сведения об авторах:

Кондрашина Элина Александровна – к.м.н., доц. ORCID: 0000-0002-0142-0264

Пазенко Екатерина Владимировна – мл. науч. сотр. ORCID: 0000-0002-7590-8932

Контактная информация:

Райхельсон Карина Леонидовна – д.м.н., проф. Тел.: +7(911)911-01-43; e-mail: kraikhelson@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8821-6142

Важно отметить, разные авторы используют различные дозы, характеризующие «умеренное потребление», что затрудняет интерпретацию данных.

Протективное влияние умеренного потребления алкоголя на НАЖБП объясняют тем, что оно снижает традиционные факторы риска развития НАЖБП/НАСГ, такие как избыточная масса тела, ожирение [37, 38]. Анализ экспрессии генов показывает ингибирование путей, вовлеченных в иммунный ответ при формировании НАСГ, у потребляющих алкоголь в небольших дозах [39].

Имеются данные, свидетельствующие, что тип потребляемого алкоголя (вино, но не пиво) значим для положительных эффектов умеренного потребления алкоголя [40, 41]. Но к ним следует относиться скептически, так как образ жизни и характер питания весьма различаются у лиц, потребляющих разные алкогольные напитки [41].

Важным вопросом представляется влияние алкоголя на течение уже имеющейся НАЖБП.

У лиц, умеренно потреблявших алкоголь, отмечалась меньшая редукция степени стеатоза и более низкие шансы разрешения НАСГ по сравнению с непьющими [42]. Показано, что умеренное потребление алкоголя связано с более высокой степенью фиброза у пациентов с НАЖБП [43]. Регулярное потребление алкоголя повышает риск развития гепатоцеллюлярного рака при НАЖБП [44]. В большом финском популяционном исследовании (6732 человека) [45] потребление алкоголя в количестве, меньшем признанного гепатотоксичным (50 г/сут), дозозависимо связано с увеличением риска поздних стадий заболевания печени и злокачественных новообразований, хотя снижало частоту сердечно-сосудистых болезней. Потребление 10–19 г/сут алкоголя или 0–9 г/сут напитков, отличающихся от вина, удваивало риск развития прогрессирующего заболевания печени в сравнении с «пожизненными трезвенниками» [45].

Ожирение является одним из важных факторов риска цирроза и рака печени у лиц, злоупотребляющих алкоголем [46].

Дифференциальная диагностика

По классическим представлениям, НАЖБП является «диагнозом исключения», т.е. наличие других этиологий СГ не позволяет поставить этот диагноз. С позиций последних лет правильнее говорить о выявлении преобладающей этиологии СГ при возможности сосуществования фонового заболевания.

В рекомендациях EASL (2016 г.) [1] диагноз НАЖБП устанавливают при исключении вторичных причин и значительного потребления алкоголя (более 30 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин). Подчеркивается, что потребление алкоголя может спровоцировать развитие НАЖБП у пациентов с метаболическими факторами риска, но влияние последних на развитие стеатоза будет превалировать над алкоголем [1].

Разграничение между неалкогольным и алкогольным СГ в ряде случаев провести сложно. Это связано с вариабельностью гепатотоксичной дозы этанола для разных пациентов. Обычно для оценки влияния алкоголя на пациента используют валидизированные опросники, наиболее популярен AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test) [47]. Повышенная активность γ -глутамилтрансферазы не является специфическим маркером алкогольного поражения, может отсутствовать у пациентов с АСГ, хотя, по отдельным данным, его чувствительность и специфичность при дифференциации АСГ и НАСГ приближается к 80% [48]. Методы оценки потребления алкоголя (такие как дециализированный трансферрин) не позволяют судить о его потенциальном вкладе в поражение печени.

Не потерял своей актуальности коэффициент де Ритиса (отношение активностей аспаргиновой и аланиновой трансаминаз). При АСГ этот коэффициент превышает 2, при НАСГ – менее 1,3 (чувствительность при дифференциации АСГ и НАСГ 75–87%, специфичность 84–94%) [48, 49].

Простым для рутинного использования индексом является ALD/NAFLD index (ANI), основанный на следующих показателях: пол, ИМТ, корпускулярный объем эритроцитов, активность трансаминаз [50]. Его чувствительность в дифференциации АСГ и НАСГ 87%, специфичность 92% [48].

Лечение стеатогепатитов

В настоящее время основные успехи в лечении СГ основаны на исключении или ограничении основного этиологического фактора [1, 51–54]. Если ликвидировать причину невозможно, успешное лечение СГ проблематично.

Убедительно доказано, что модификация образа жизни – главный метод лечения НАЖБП [55]. Снижение массы тела на 10% и более уменьшает воспаление и фиброз в ткани печени [56]. Физические упражнения значительно уменьшают стеатоз [57] и снижают риск прогрессирования НАСГ [58]. Средиземноморская низкоуглеводная диета оказывается более эффективной в сравнении с низкожировой диетой [59] и рекомендуется отечественными и зарубежными профессиональными ассоциациями при НАЖБП/НАСГ [1, 54, 60]. Комплексная модификация образа жизни включает: ограничение энергоценности рациона, коррекцию пропорции основных нутриентов, ограничение потребления фруктозы и алкоголя (суточная доза ниже 30 г для мужчин и ниже 20 г для женщин), повышение физической активности [1] и является эффективной терапией 1-й линии для пациентов с НАЖБП и ранним НАСГ.

Недавно показано, что безопасной дозы алкоголя не существует, а потребление даже 10 г этанола в день увеличивает риск смерти от всех причин [61]. Поэтому модификация образа жизни и питания более безопасна в сравнении с умеренным потреблением алкоголя для профилактики НАЖБП. При НАСГ-циррозе для снижения риска развития рака необходим полный отказ от алкоголя [51–53, 62].

Достаточная и устойчивая потеря веса не может быть достигнута у всех пациентов в силу многих причин, в том числе объективных [63], и многим пациентам требуется фармакологическое лечение НАСГ, которое в настоящее время фактически не разработано. Входящие в ряд зарубежных рекомендаций витамин Е и ниоглитазон показали свою эффективность в небольших, хотя и хорошо спланированных КИ [64, 65], но в связи с недостаточной безопасностью остаются терапией off-label, назначаются только пациентам с прогрессирующим НАСГ ($\geq F2$) и пациентам с ранним НАСГ, но с высоким риском прогрессирования фиброза [1]. Исследования зарегистрированных гепатопротекторов при НАЖБП/НАСГ основаны на суррогатных конечных точках, преимущественно представляют собой наблюдательные, чаще открытые программы, которые не могут считаться надежным доказательством их эффективности. Российские клинические рекомендации допускают назначение при НАЖБП/НАСГ препаратов с мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием, но подчеркивают, что требуется подтверждение их эффективности в многоцентровых КИ с гистологической верификацией [54].

Поиск новых лекарств продолжается. Результаты КИ разрабатываемых препаратов пока кажутся скромными [66, 67], большинству лекарственных средств не удается преодолеть II фазу КИ. На данный момент только для обетихолиевой кислоты показано положительное влияние на фиброз при

НАСГ [68], но высокая частота побочных эффектов (кожный зуд), вероятно, ограничит ее применение. Из последних разочарований: отсутствие позитивных результатов для ингибитора регулирующий сигнал апоптоза киназы-1 селонсертиба, ингибитора каспаз эмирикасана, агониста α - и δ -рецепторов пролифераторов пероксисом элафибранора [69–71].

Недостаточно разработана и терапия АБП. Краеугольным камнем считается отказ от алкоголя. Существуют убедительные доказательства того, что прекращение потребления алкоголя на любом этапе течения АБП снижает риски ее прогрессирования и возникновения осложнений цирроза [51–53, 62]. Терапия тяжелого АСГ с высоким риском летальности традиционно включает глюкокортикостероиды, пентоксифиллин, N-ацетилцистеин [51–53, 62], а в последние годы подтверждено позитивное влияние на выживаемость для глюкокортикостероидов, но опровергнуто – для пентоксифиллина [72].

Согласно отечественным рекомендациям, у пациентов с АБП в некротических состояниях можно применять ряд гепатопротективных препаратов [51, 52]. Для большинства из них не проводились исследования с высокой степенью доказательности. Позитивное исключение представляет адеметионин: в рандомизированном КИ убедительно доказано, что пероральный прием адеметионина (Гептрал®) в течение 2 лет повышает выживаемость пациентов с алкогольным циррозом печени при прогностическом классе А и В по сравнению с плацебо [73].

Исследования медикаментозной терапии СГ смешанного генеза фактически отсутствуют, так как обычно в группу исследования входят пациенты с одной причиной СГ, другие же являются критериями исключения. Но некоторые из изучаемых терапевтических агентов положительно влияют на процессы, участвующие в развитии как НАСГ, так и АСГ: измененный метаболизм липидов и апоптоз гепатоцитов, дисфункцию оргanelл, активацию врожденного иммунитета и звездчатых клеток печени [23]. Теоретически препараты, эффективные при отдельных вариантах СГ, могут иметь положительное влияние на СГ смешанного генеза. Несомненно, рекомендации по модификации образа жизни при НАЖБП должны использоваться и при СГ смешанного генеза. Умеренное потребление алкоголя остается дискуссионным вопросом при НАЖБП, но однозначно не рекомендуется при ее сочетании с АБП.

Отдельная проблема – симптоматическая терапия СГ. Несмотря на расхожее мнение о асимптомности заболеваний печени, ведущей жалобой, негативно влияющей на качество

жизни и физическую активность пациентов с СГ, является слабость/утомляемость [74, 75]. В ряде систематических обзоров и метаанализе, в том числе включавших пациентов с СГ различного генеза, показано, что гепатогенную слабость/утомляемость уменьшает адеметионин (Гептрал®) [76, 77]. Адеметионин – плейотропная молекула, влияющая на многие потенциальные пути формирования СГ (повышает уровень глутатиона, участвует в реакциях липидного обмена, снижает концентрацию фактора некроза опухоли α , ингибирует апоптоз гепатоцитов, подавляет синтез коллагена печеночными звездчатыми клетками) [78], рассматривается как один из перспективных агентов в лечении СГ [79]. Биосинтез адеметионина подавлен при заболеваниях печени вне зависимости от этиологии [80, 81], что позволяет заместительной терапией его препаратами (Гептрал®) обеспечить универсальный патогенетический подход. Результаты КИ демонстрируют улучшение лабораторных показателей и неспецифических симптомов (утомляемость) уже после 7-го дня терапии, ее пролонгирование обеспечивает последующее улучшение [76, 82], а курсы терапии более 1–2 мес при НАСГ способствуют достижению дополнительных клинических эффектов (улучшение липидного спектра, тенденция к нормализации ультрасонографических характеристик печени) и позволяют сохранить эффект не менее 2–3 мес после окончания терапии [83–85]. Учитывая приведенные данные об эффективности препарата Гептрал® при АБП, полагаем, что его длительное курсовое назначение показано и при СГ смешанного генеза.

Заключение

Возможность смешанного генеза следует учитывать при выявлении СГ. Успешное лечение пациентов в этих случаях – нелегкая задача, медикаментозная терапия недостаточно разработана. В настоящее время акцент следует делать на устранение этиопатогенетических факторов и модификацию образа жизни, использовать препараты, доказавшие эффективность при отдельных вариантах СГ, и симптоматическую терапию.

Конфликт интересов. К.Л. Райхельсон является спикером, участником совета экспертов и соисследователем клинических исследований компании ООО «Эбботт Лэбораториз». Э.А. Кондрашина является спикером компании ООО «Эбботт Лэбораториз».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
2. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, et al. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol.* 2016;69(3):718–35. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.011
3. Wandji LCN, Gnemmi V, Mathurin P, Louvet A. Combined alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *JHEP Reports.* 2020;2(3):100101. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100101
4. Francque S, Vonghia L. Pharmacological Treatment for Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Adv Ther.* 2019;36:1052–74. doi: 10.1007/s12325-019-00898-6
5. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431
6. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55:434–8.
7. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology.* 1990;11:74–80.
8. Eslam M, Sanya AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999–2014. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312
9. Becker U, Deis A, Sorensen TI, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology.* 1996;23(5):1025–29. doi: 10.1002/hep.510230513
10. Boyle M, Masson S, Anstee QM. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: Cofactors for progressive fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018;68(2):251–67. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.006

11. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med.* 2000;132(2):112-7. doi: 10.7326/0003-4819-132-2-200001180-00004
12. Маевская М.В., Бакулин И.Г., Чирков А.А. и др. Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(4):24-35 [Maevskaja MV, Bakulin IG, Chirkov AA, et al. Alcohol abuse among gastroenterological patients. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;26(4):24-35 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-24-35
13. Speliotes EK, Yerges-Armstrong LM, Wu J, et al. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet.* 2011;7(3):e001324. doi: 10.1371/journal.pgen.1001324
14. Chamorro AJ, Torres JL, Mirón-Canelo JA, et al. Systematic review with meta-analysis: the I148M variant of patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene (PNPLA3) is significantly associated with alcoholic liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(6):571-81. doi: 10.1111/apt.12890
15. Yang E, Trepo P, Nahon Q, et al. PNPLA3 and TM6SF2 variants as risk factors of hepatocellular carcinoma across various etiologies and severity of underlying liver diseases. *Int J Cancer.* 2019;144(3):533-44. doi: 10.1002/ijc.31910
16. Buch S, Stickel F, Trepo E, et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet.* 2015;47(12):1443-8. doi: 10.1038/ng.3417
17. Nassir F, Rector S, Hammoud GM, Ibdah JA. Pathogenesis and prevention of hepatic steatosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;11(3):167-75.
18. Ji C, Chan C, Kaplowitz N. Predominant role of sterol response element binding proteins (SREBP) lipogenic pathways in hepatic steatosis in the murine intragastric ethanol feeding model. *J Hepatol.* 2006;45(5):717-24. doi: 10.1016/j.jhep.2006.05.009
19. Kohjima M, Higuchi N, Kato M, et al. SREBP-1c, regulated by the insulin and AMPK signaling pathways, plays a role in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med.* 2008;21(4):507-11.
20. You M, Matsumoto M, Pacold CM, et al. The role of AMP-activated protein kinase in the action of ethanol in the liver. *Gastroenterology.* 2004;127(6):1798-808. doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.049
21. Adolph TE, Grandner C, Grabherr F, Tilg H. Adipokines and non-alcoholic fatty liver disease: multiple interactions. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1649. doi: 10.3390/ijms18081649
22. Tang H, Sebastian BM, Axhemi A, et al. Ethanol-induced oxidative stress via the CYP2E1 pathway disrupts adiponectin secretion from adipocytes. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012;36(2):214-22. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01607.x
23. Greuter T, Gores GJ, Shah VH. Therapeutic opportunities for alcoholic steatohepatitis and nonalcoholic steatohepatitis: exploiting similarities and differences in pathogenesis. *JCI Insight.* 2017;2(17):e95354. doi: 10.1172/jci.insight.95354
24. Bashiardes S, Shapiro H, Rozin S, et al. Molecular Metabolism Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota. *Mol Metabol.* 2016;5(9):782-94. doi: 10.1016/j.molmet.2016.06.003
25. Stärkel P, Leclercq S, de Timary P, Schnabl B. Intestinal dysbiosis and permeability: The yin and yang in alcohol dependence and alcoholic liver disease. *Rev Clin Sci.* 2018;132(2):199-212. doi: 10.1042/CS20171055
26. Rivera CA, Adegboyega P, van Rooijen N, et al. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2007;47(4):571-79. doi: 10.1016/j.jhep.2007.04.019
27. Petraskes J, Csak T, Ganz M, Szabo G. Differences in innate immune signaling between alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(1):93-8. doi: 10.1111/jgh.12020
28. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, et al. Effects of alcohol consumption and metabolic syndrome on mortality in patients with nonalcoholic and alcohol-related fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(8):1625-33. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.033
29. Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M, et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(3):366-74. doi: 10.1080/00365520802555991
30. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology.* 2001;121:91-100. doi: 10.1053/gast.2001.25540
31. Dunn W, Sanyal AJ, Brunt EM, et al. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol.* 2012;57:384-91. doi: 10.1016/j.jhep.2012.03.024
32. Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Low to moderate lifetime alcohol consumption is associated with less advanced stages of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52:159-65. doi: 10.1080/00365521.2016.1239759
33. Sookoian S, Castaño GO, Pirola CJ. Modest alcohol consumption decreases the risk of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of 43 175 individuals. *Gut.* 2014;63(3):530-2. doi: 10.7717/peerj.2633
34. Sookoian S, Flichman D, Castaño GO, Pirola CJ. Mendelian randomisation suggests no beneficial effect of moderate alcohol consumption on the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(11-12):1224-34. doi: 10.1111/apt.13828
35. Cao G, Tingzhuang Yi, Liu Q, et al. Alcohol consumption and risk of fatty liver disease: a meta-analysis. *PeerJ.* 2016;4:e2633. doi: 10.7717/peerj.2633
36. Ajmera VH, Terrault NA, Harrison SA. Is moderate alcohol use in non-alcoholic fatty liver disease good or bad? A critical review. *Hepatology.* 2017;65(6):2090-9. doi: 10.1002/hep.29055
37. Ahmed A, James E, Rohrer Patterns of alcohol drinking and its association with obesity: data from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *BMC Public Health.* 2005;5:126. doi: 10.1186/1471-2458-5-126
38. Moriya A, Iwasaki Y, Ohguchi S, et al. Roles of alcohol drinking pattern in fatty liver in Japanese women. *Hepatol Int.* 2013;7(3):859-68. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.025
39. Yamada K, Mizukoshi E, Seike T, et al. Light alcohol consumption has the potential to suppress hepatocellular injury and liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Plos One.* 2018;13(1):e0191026. doi: 10.1371/journal.pone.0191026
40. Baur A, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature.* 2006;444(7117):337-42. doi: 10.1038/nature05354
41. Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2008;47(6):1947-54. doi: 10.1002/hep.22292
42. Ajmera V, Belt P, Wilson LA, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Among Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Modest Alcohol Use Is Associated With Less Improvement in Histologic Steatosis and Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(9):1511-20.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.026
43. Mulazzani L, Alvisi M, Goio E, et al. Moderate alcohol consumption is associated with higher grade of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Abstract book NAFLD summit 2019, Summit 2019, 26-28 September 2019, Seville, Spain. 2019:94. Accessed September 6, 2020. <https://www.easl.eu/naflD2019/wp-content/uploads/2019/09/NAFLD-Summit-2019-Abstract-book.pdf>
44. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51(6):1972-8. doi: 10.1002/hep.23527
45. Åberg F, Puukka P, Salomaa V, et al. Risks of Light and Moderate Alcohol Use in Fatty Liver Disease: Follow-Up of Population Cohorts. *Hepatology.* 2020;71(3):835-48. doi: 10.1002/hep.30864
46. Loomba CR, Yang HI, Su J, et al. Synergism between obesity and alcohol in increasing the risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort stud. *Am J Epidemiol.* 2013;177(4):333-42. doi: 10.1093/aje/kws252
47. Bush K, Kivlahan DR, McDonnell MB, et al. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): An effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol use disorders identification test. *Arch Intern Med.* 1998;158(16):1789-95. doi: 10.1001/archinte.158.16.1789
48. Wang J, Li P, Jiang Z, et al. Diagnostic value of alcoholic liver disease (ALD)/nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) index combined with γ -glutamyl transferase in differentiating ALD and NAFLD. *Korean J Intern Med.* 2016;31(3):479-87. doi: 10.3904/kjim.2015.253

49. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating non-alcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1018. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01006.x
50. Dunn W, Angulo P, Sanderson S, et al. Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2006;131(4):1057-63. doi: 10.1053/j.gastro.2006.08.020
51. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):20-40 [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Rus J Gastroenterol, Hepatol, Coloproctol*. 2017;27(6):20-40 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40
52. Клинические рекомендации: алкогольная болезнь печени у взрослых. *Терапия*. 2020;4:10-35 [Clinical recommendations: alcoholic liver disease in adult. *Therapy*. 2020;4:10-35 (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2020.4.10-35
53. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(1):154-81. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018
54. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;2:24-42 [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2016;2:24-42 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2016-2-24-42
55. Alkhoury N, Scott A. An update on the pharmacological treatment of nonalcoholic fatty liver disease: beyond lifestyle modifications. *Clin Liver Dis*. 2018;11(4):82-6. doi: 10.1002/cld.708
56. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149:367-78. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005
57. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012;57(1):157-66. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.023
58. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, et al. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(3):460-8. doi: 10.1038/ajg.2010.488
59. Gepner Y, Shelef I, Komy O, et al. The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. *J Hepatol*. 2019;71(2):379-88. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.013
60. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57. doi: 10.1002/hep.29367
61. Burton R, Sheron N. No level of alcohol consumption improves health. *Lancet*. 2018;392(10152):987-88. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31571-X
62. Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(2):175-94. doi: 10.1038/ajg.2017.469
63. Liu Y-L, Patman GL, Leathart JBS, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017;61:75-81. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.030
64. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-85. doi: 10.1056/NEJMoa0907929
65. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305:1659-68. doi: 10.1001/jama.2011.520
66. Pydyn N, Miękus K, Jura J, Kotlinowski J. New therapeutic strategies in nonalcoholic fatty liver disease: a focus on promising drugs for non-alcoholic steatohepatitis. *Pharmacol Rep*. 2020;72:1-12. doi: 10.1007/s43440-019-00020-1
67. Francque S, Vonghia L. Pharmacological Treatment for Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Adv Ther*. 2019;36:1052-74. doi: 10.1007/s12325-019-00898-6
68. Younossi ZM. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10215):2184-96. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7
69. Harrison SA, Goodman Z, Jabbar A, et al. A randomized, placebo-controlled trial of emricasan in patients with NASH and F1-F3 fibrosis. *J Hepatol*. 2020;72(5):816-27. doi: 10.1016/j.jhep.2019.11.024
70. GENFIT: Announces Results from Interim Analysis of RESOLVE-IT Phase 3 Trial of Elafibranor in Adults with NASH and Fibrosis. May 11, 2020. Accessed September 6, 2020. <https://ir.genfit.com/news-releases/news-release-details/genfit-announces-results-interim-analysis-resolve-it-phase-3>
71. Harrison SA, Wai-Sun Wong V, Okanoue T, et al. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials. *J Hepatol*. 2020;73(1):26-39. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.027
72. Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1619-28. doi: 10.1056/NEJMoa1412278
73. Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J, et al. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol*. 1999;30:1081-9. doi: 10.1016/S0168-8278(99)80263-3
74. Elliott C, Frith J, Day CP, et al. Functional impairment in alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease is significant and persists over 3 years of follow-up. *Dig Dis Sci*. 2013;58(8):2383-91. doi: 10.1007/s10620-013-2657-2
75. Assimakopoulos K, Karaivazoglou K, Tsermpini EE, et al. Quality of life in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Psychosom Res*. 2018;112:73-80. doi: 10.1016/j.jpsychores.2018.07.004
76. Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А. Адemetинин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):134-42 [Raikhelson KL, Kondrashina EA. Ademetionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):134-42 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000130
77. Nouredin M, Sander-Struckmeier S, Mato JM. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. *World J Hepatol*. 2020;12(2):46-63. doi: 10.4254/wjh.v12.i2.46
78. Saigal S, Kapoor D, Roy DS. Ademetionine in patients with liver disease: a review. *Int J Res Res Med Sci*. 2019;7(6):2482-93. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20192550
79. Nouredin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2015;240(6):809-20. doi: 10.1177/1535370215579161
80. Mato JM, Martinez-Chantar ML, Shelly CL. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. *Ann Hepatol*. 2013;12(2):183-9.
81. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol*. 2012;57(5):1097-109. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.041
82. Fiorelli G. S-Adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Curr Ther Res*. 1999;60:335-48. doi: 10.1016/S0011-393X(99)80010-1
83. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольной стеатогепатитом. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010;9(1):3-10 [Baranovsky AY, Raykhelson KL, Marchenko NV. S-adenosylmethionine (Heptral®) in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2010;9(1):3-10 (In Russ.)].
84. Virukalpattigopalratnam MP, Singh T, Ravishankar AC. Heptral® (Ademetionine) in intrahepatic cholestasis due to chronic non-alcoholic liver disease: subgroup analysis of results of a multicentre observational study in India. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(Suppl. 2):S33. doi: 10.1016/j.jceh.2014.02.071
85. Boming L. Observation of efficacy of ademetionine for treating non-alcoholic fatty liver disease. *Chin J Hepatol*. 2011;16(4):350-1.

Поступила 23.09.2020

Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии

Д.Н. Андреев, И.В. Маев

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Ребамипид является цитопротективным лекарственным препаратом, который используется в практической гастроэнтерологии на протяжении 30 лет. В настоящей статье систематизированы основные результаты наиболее релевантных клинических исследований ребамипида при заболеваниях различных отделов желудочно-кишечного тракта, включая пищевод, желудок, тонкую и толстую кишку.

Ключевые слова: ребамипид, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, коррозивный эзофагит, функциональная диспепсия, хронический гастрит, язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, НПВП-гастропатия, НПВП-энтеропатия, язвенный колит.

Для цитирования: Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 97–104. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200455

Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology

D.N. Andreev, I.V. Maev

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Rebamipide is a cytoprotective drug that has been used in practical gastroenterology for 30 years. This article summarizes the main results of the most relevant clinical studies of rebamipide in diseases of various parts of the gastrointestinal tract, including the esophagus, stomach, small and large intestine.

Keywords: rebamipide, gastroesophageal reflux disease, corrosive esophagitis, functional dyspepsia, chronic gastritis, peptic ulcer disease, *Helicobacter pylori*, NSAID gastropathy, NSAID enteropathy, ulcerative colitis.

For citation: Andreev D.N., Maev I.V. Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 97–104. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200455

ВРС – взвешенная разность средних
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИПП – ингибитор протонной помпы
НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат
ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов
СО – слизистая оболочка
ФД – функциональная диспепсия
ХГ – хронический гастрит
ЯБ – язвенная болезнь
ЯК – язвенный колит

Введение

Ребамипид представляет собой оптически активное производное α-аминокислоты 2(1H)-хинолинона и является цитопротективным лекарственным препаратом, разработанным и внедренным в клиническую практику в Японии в 1990 г. [1, 2]. В настоящее время данный препарат зарегистрирован и применяется более чем в 10 странах мира, включая Российскую Федерацию, где он используется для лечения хронического гастрита (ХГ), язвенной болезни (ЯБ) желудка, а также индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)* [1, 3, 4]. При этом доказательная база применения ребамипида при заболеваниях гастроэнтерологического профиля постоянно расширяется, появляются данные об эффективности препарата в рамках лечения заболеваний пищевода и толстой кишки [2, 4, 5]. Указанный факт иллюстрируется фактически экспоненциальным ростом количества научных работ с применением этой молекулы в текстовых библиографических базах данных PubMed/MEDLINE и Российском индексе научного цитирования – РИНЦ (рис. 1).

Упомянутый тренд во многом детерминирован различными плейотропными эффектами ребамипида по отношению к ЖКТ [2, 3, 6]. Основными механизмами действия ребамипида являются регуляция синтеза эндогенных простагландинов и опосредованное увеличение скорости заживления эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки (СО) [3, 7, 8]. Помимо этого препарат обеспечивает нейтрализацию перекисного окисления липидов, нормализует уровень медиаторов воспаления, способствует улучшению кровоснабжения СО, поддерживает эпителиальный барьер путем репарации плотных контактов клеток, реализует антагонистическое влияние по отношению к колонизационной активности *Helicobacter pylori* [2, 3, 9–13]. Стоит отметить, что в ряде работ показан потенциальный хемопреентивный эффект ребамипида на модели рака желудка [14–16]. Такая многогранность терапевтических эффектов ребамипида опосредует рост инициированных клинических исследований данной молекулы, целью которых является определение эффективности и безопасности ее применения при заболеваниях различных отделов ЖКТ, включая пищевод, желудок, тонкую и толстую кишку (рис. 2). В настоящей статье систематизированы основные результаты наиболее реле-

*Показания препарата (согласно официальной инструкции по применению).

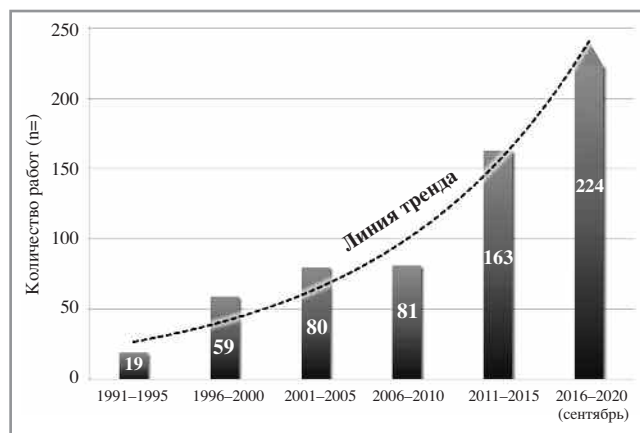


Рис. 1. Динамика количества научных работ по ребамипиду в текстовых библиографических базах данных PubMed/MEDLINE и РИНЦ.

вантных клинических исследований ребамипида при различных нозологических единицах болезней ЖКТ.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое, рецидивирующее заболевание пищевода, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны, приводящим к спонтанным и регулярно повторяющимся ретроградным забросам в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, которое повреждает СО дистального отдела пищевода [17]. Согласно последнему метаанализу, опубликованному в 2018 г., общемировая распространенность ГЭРБ составляет 13,3% (95% доверительный интервал – ДИ 12,0–14,6%) [18]. На настоящий момент появляется все больше данных о релевантности роли нарушения цитопротективных и барьерных свойств СО пищевода в генезе ГЭРБ [19, 20]. Действительно, кислотно-пептическая атака у пациентов с ГЭРБ приводит к альтерации экспрессии ряда белков плотных контактов эпителиоцитов СО пищевода, включая клаудин-1, клаудин-2, клаудин-4, окклюдин и ZO-1 [21–23]. Последнее ведет к повышению проницаемости СО, что способствует проникновению ионов водорода и других веществ (включая пепсин и другие компоненты желчи при дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе) в подслизистый слой пищевода, где они стимулируют терминали нервных волокон, играя роль в индукции и персистенции симптоматики заболевания [19, 20, 24]. Эти данные актуализировали изучение эффективности цитопротективных препаратов, тропных к ЖКТ, в рамках комплексной терапии ГЭРБ, включая ребамипид [3, 4].

Клинические исследования эффективности ребамипида в рамках комплексной терапии ГЭРБ в настоящее время немногочисленны, однако демонстрируют положительное влияние включения данного препарата в комплексную терапию пациентов с ГЭРБ [25]. В проспективном рандомизированном исследовании N. Yoshida и соавт. (2010 г.) продемонстрировано, что совместное применение лансопризола и ребамипида спо-

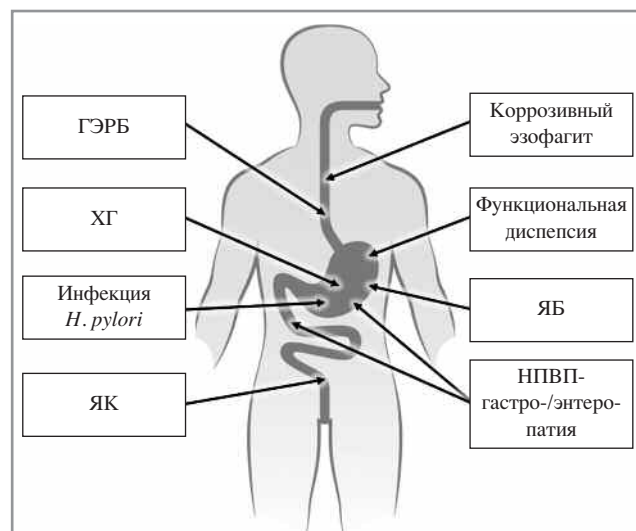


Рис. 2. Заболевания и патологические состояния ЖКТ, при которых изучалась клиническая эффективность ребамипида.

собствовало более выраженному снижению частоты рецидивов ГЭРБ в течение 12-месячного периода наблюдения в сравнении с монотерапией лансопризолом [26]. Так, у 52,4% пациентов, принимавших лансопризол, наблюдались рецидивы симптомов ГЭРБ, тогда как в группе комбинированной терапии этот показатель составил 20% ($p < 0,05$). В крупном мультицентровом исследовании S. Hong и соавт. (2016 г.) с участием 501 пациента с ГЭРБ продемонстрировано, что комбинация эзомепразола и ребамипида оказалась более эффективной при купировании симптоматики заболевания, чем монотерапия эзомепразолом, по данным специальных опросников [27]. Среднее уменьшение общего количества симптомов через 4 нед лечения составило $-18,1 \pm 13,8$ балла в группе комбинированной терапии и $-15,1 \pm 11,9$ балла в группе монотерапии ($p = 0,011$). По сравнению с исходным уровнем отмечался более выраженный регресс симптоматики ГЭРБ в группе комбинированной терапии по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию ($-8,4 \pm 6,6$ против $-6,8 \pm 5,9$, $p = 0,009$) [27].

В последних клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ (2020 г.) указывается возможность комбинированной терапии с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) и ребамипида в рамках лечения дуоденогастроэзофагеального рефлюкса [28].

Коррозивный эзофагит

Коррозивный эзофагит развивается в результате химического ожога СО пищевода, который может быть обусловлен случайным или суицидальным проглатыванием едких веществ (например, щелоча, бытовых чистящих средств, отбеливателей и пр.) [17]. Степень и выраженность повреждения СО пищевода зависит от концентрации, типа и количества попадания детергентного вещества, а также от вре-

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. Тел.: +7(495)609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

мени контакта между ним и СО органа [29]. Физиологический процесс заживления при коррозивном эзофагите в большинстве случаев сопровождается формированием рубцовых стриктур, частота которых может достигать 70–100% при выраженном воспалительном процессе в СО [17, 29]. Ребамипид оказывает цитопротективное противовоспалительное действие, что позволяет рассматривать этот препарат как средство, снижающее риск развития стриктур [2, 3, 30].

В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании М. Су и соавт. (2018 г.) с участием 34 пациентов с коррозивным эзофагитом продемонстрировано, что комбинированная терапия с применением ИПП и ребамипида к 60-му дню наблюдения способствовала более выраженному регрессу риска формирования стриктуры пищевода и ассоциированной дисфагии в сравнении с лицами, получавшими монотерапию ИПП (47% против 5,88%; $p=0,017$) [30].

Функциональная диспепсия

Функциональная диспепсия (ФД) – это заболевание гастродуоденальной зоны, в основе которого лежат моторные и сенситивные нарушения желудка, проявляющееся болью или жжением в эпигастрии, чувством переполнения в эпигастрии или ранним насыщением при отсутствии данных об органической (вторичной) патологии, способной объяснить эти симптомы [31]. Согласно последней работе, систематизирующей эпидемиологические данные о ФД в различных регионах мира, распространенность заболевания в западной популяции составляет 9,8–20,2%, а в восточной – 5,3–12,8% [32]. С учетом появления все большего количества работ и экспертных мнений касательно роли в генезе ФД субклинического воспаления двенадцатиперстной кишки на фоне синдрома повышенной эпителиальной проницаемости на сегодняшний день активно изучаются терапевтические возможности назначения лекарственных средств, обладающих цитопротективным действием по отношению к СО ЖКТ, включая ребамипид [33–35].

Согласно недавнему метаанализу М. Jaafar и соавт. (2018 г.), обобщившему результаты 17 рандомизированных контролируемых исследований (2170 пациентов), терапия ребамипидом ассоциирована с разрешением симптомов диспепсии в сравнении с плацебо/контрольными препаратами (отношение шансов – ОШ 0,77; 95% ДИ 0,64–0,93; $p<0,001$). Субанализ данной работы при выборке исследований, в которых оценивалась выраженность симптомов диспепсии в баллах (при использовании специализированных опросников), продемонстрировал, что ребамипид способствует достоверному регрессу выраженности симптоматики как органической диспепсии (стандартизованная разность средних – СРС -0,23; 95% ДИ от -0,4 до -0,07; $p=0,005$), так и ФД (СРС -0,62; 95% ДИ от -1,16 до -0,08; $p=0,03$) [36]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Н. Миwa и соавт. (2006 г.) продемонстрировано, что 4-недельная терапия ребамипидом (100 мг 3 раза в сутки), помимо купирования симптоматики ФД, оказывает положительное влияние на динамику индикаторов качества жизни пациентов согласно опроснику QPD-32 (Questionnaire for Peptic Disease-32 items) [37].

Таким образом, включение ребамипида наряду с ИПП (при синдроме эпигастриальной боли) или прокинетики (при постпрандиальном дистресс-синдроме) является перспективным направлением лечения ФД, что обусловлено цитопротективным действием препарата, позволяющим купировать субклиническое воспаление, потенциально играющее роль в генезе формирования ФД. В последних рекомендациях по диагностике и лечению ФД азиатского региона (Таиланд), опубликованных в 2019 г., комитетом экспертов предлагается использовать цитопротективный препарат ребамипид (наряду с прокинетики и трициклическими антидепрессантами) у пациентов, не ответивших на терапию ИПП (уровень достоверности: умеренный; степень рекомендации: предложение; уровень согласия: 95,2%) [38].

Хронический гастрит

ХГ – это длительно протекающее заболевание желудка, в основе которого лежат патологические процессы воспалительно-дистрофического и дисрегенераторного характера (атрофия, метаплазия), локализованные главным образом в СО, и сопровождающееся различными нарушениями его функций [39, 40]. Ведущим этиологическим фактором ХГ является инфекция *H. pylori* [40]. Последние систематические обзоры и метаанализы демонстрируют, что данным микроорганизмом инфицировано около 1/2 мировой популяции. Учитывая, что ХГ развивается у всех инфицированных *H. pylori* лиц, общемировая распространенность ХГ составляет около 44,3–48,5% [41, 42]. Ребамипид обеспечивает нейтрализацию перекисного окисления липидов, способствует улучшению кровоснабжения и восстановлению эпителиального барьера СО, что позволяет рассматривать данный препарат как средство для лечения ХГ [2, 3].

В метаанализе М. Li и соавт. (2015 г.), обобщившем результаты 12 рандомизированных контролируемых исследований (1584 пациента), продемонстрировано, что ребамипид сопоставим по клинической эффективности с традиционными препаратами для лечения ХГ (таких как сукральфат, омепразол, фамотидин и др.) с относительным риском (ОР) 1,04 (95% ДИ 0,95–1,14). При этом комбинация ребамипида с традиционными препаратами оказывала более выраженное влияние на купирование симптоматики ХГ в сравнении с монотерапией (ОР 1,23; 95% ДИ 1,06–1,41). Субанализ данной работы при выборке исследований, в которых оценивалась выраженность симптомов диспепсии в баллах (при использовании специализированных опросников), продемонстрировал, что ребамипид способствует достоверному регрессу выраженности эпигастриальной боли (взвешенная разность средних – ВРС -0,58; 95% ДИ от -0,77 до -0,40), вздутия в верхней части живота (ВРС -0,91; 95% ДИ от -1,05 до -0,77), изжоги (ВРС -0,37; 95% ДИ от -0,66 до -0,08) и отрыжки (ВРС -0,29; 95% ДИ от -0,63 до 0,06) [43].

В двух независимых исследованиях К. Нагума и соавт. (2002 г.) и Т. Kamada и соавт. (2015 г.) с длительным периодом наблюдения (12 мес) показано, что терапия ребамипидом приводит к регрессу морфологических признаков ХГ, выражающихся в лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрации СО желудка [44, 45]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Х. Нап и соавт. (2015 г.) при наблюдении за пациентами с ХГ в течение 26 нед в группе, принимавшей ребамипид (100 мг 3 раза в сутки), наблюдалась более выраженная динамика регресса клинических проявлений ($2,62\pm 1,86$ против $1,55\pm 1,61$; $p=0,0001$), гистологической степени поражения СО желудка ($0,57\pm 1,05$ против $0,16\pm 0,90$; $p=0,002$), а также воспаления ($p<0,05$). Только у пролеченных ребамипидом пациентов частота кишечной метаплазии ($p=0,017$ против $p=0,123$) и интраэпителиальной

неоплазии низкой степени ($p=0,005$ против $p=0,226$) значительно снизилась через 26 нед. Согласно иммуногистохимическому анализу количество клеток эпителия желудка, экспрессирующих маркеры кишечной метаплазии (CDX2, TFF3), снизилось примерно в 2 раза после курса лечения ребамипидом [46].

В настоящий момент специалистами из Китая инициировано проведение систематического обзора и метаанализа, целью которого является оценка эффективности и безопасности ребамипида для лечения пациентов с хроническим атрофическим гастритом. Протокол исследования опубликован в журнале *Medicine* (Baltimore) в июне 2020 г. [47].

Язвенная болезнь

ЯБ – это хроническое полиэтиологическое рецидивирующее заболевание гастродуоденальной зоны, патогенез большинства случаев которой обусловлен дисбалансом между факторами «агрессии» и факторами «защиты» СО желудка и двенадцатиперстной кишки [39, 48]. Согласно последним данным, общемировая заболеваемость ЯБ варьирует в пределах от 0,1 до 0,3% [49, 50]. Частота развития ЯБ в течение жизни составляет около 5–10%, при этом у пациентов, инфицированных бактерией *H. pylori*, данный показатель достигает 20% [49, 51]. Принципиальными механизмами действия ребамипида являются индукция эндогенного синтеза защитных простагландинов и опосредованное увеличение скорости рубцевания язвенных дефектов [2, 3]. Учитывая этот факт, ребамипид применяется в качестве препарата базисной терапии, наряду с антисекреторными средствами, у пациентов с ЯБ желудка в Японии с 1990 г. [1].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании А. Тегано и соавт. (2007 г.) с участием 309 пациентов продемонстрировано, что продолжение лечения больных с язвами желудка ребамипидом в течение 7 нед после эрадикационной терапии приводило к заживлению язв желудка у 80,0% пациентов, тогда как рубцевание язв за этот период при применении плацебо произошло лишь у 66,1% больных ($p=0,013$) [52]. В другом рандомизированном контролируемом исследовании К. Song и соавт. (2011 г.) показано, что ребамипид обладает сопоставимой эффективностью с омепразолом в рамках рубцевания язвенного дефекта желудка в 12-недельный срок после эрадикационной терапии (81,5% против 82,5%) [53].

Ребамипид широко применяется в странах Азии в комбинации с ИПП для лечения искусственных (ятрогенных) язв желудка, возникающих после эндоскопической диссекции подслизистого слоя, проводимой при аденомах желудка с высокой или низкой степенью интраэпителиальной неоплазии или умеренно дифференцированной карциномы желудка, локализованной в СО [54]. В метаанализе J. Wang и соавт. (2014 г.), обобщившем результаты 6 исследований (724 пациента), продемонстрировано, что комбинированная терапия ИПП с ребамипидом значительно ускоряет процесс эпителизации язвенного дефекта в сравнении с монотерапией ИПП (ОШ 2,40; 95% ДИ 1,68–3,44). Субанализ данной работы показал, что комбинированная терапия эффективнее как при 4-недельном курсе лечения (ОШ 2,22; 95% ДИ 1,53–3,24), так и 8-недельном (ОШ 3,19; 95% ДИ 1,22–8,31) [55]. Полученные результаты полностью подтверждены последующим метаанализом Т. Nishizawa и соавт. (2015 г.) [56].

Согласно последним клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества по диагностике и лечению ЯБ (2020 г.)

пациентам с обострением этого заболевания с целью ускорения сроков заживления язв и улучшения качества образующегося рубца рекомендуется применение ребамипида [57].

Инфекция *H. pylori*

Инфекция *H. pylori* является одним из наиболее распространенных патогенов человека и ведущим этиологическим фактором различных заболеваний гастродуоденальной зоны, включая ХГ, ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, а также аденокарциному и MALT-лимфому желудка [40, 58]. По результатам последнего систематического обзора 44,3% (95% ДИ 40,9–47,7) мировой популяции инфицировано данным микроорганизмом [42]. Согласно последним европейским (Маастрихт V, 2015) и североамериканским (Торонто, 2016; ACG, 2017) рекомендациям по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* эрадикационная терапия должна назначаться всем инфицированным пациентам взрослого возраста [59–61]. Такая тактика позволяет добиться разрешения воспалительных изменений в СО желудка и профилактики развития предраковых состояний (атрофический гастрит, кишечная метаплазия) [62–64]. Однако в последнее десятилетие отмечается негативный тренд, связанный со снижением эффективности классических схем эрадикационной терапии, что во многом определено ростом антибиотикорезистентности [40, 58]. С учетом отсутствия принципиально новых препаратов для лечения инфекции *H. pylori* особую актуальность приобретают аспекты оптимизации существующих схем эрадикации [65]. В этом направлении достаточно перспективным представляется добавление гастропротектора ребамипида к схемам эрадикации [66]. Ребамипид не обладает собственным прямым антихеликобактерным действием, однако в экспериментальных работах показано, что он ингибирует адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам СО желудка, а также снижает активацию NF-κB и продукцию интерлейкина-8, индуцированную микроорганизмом [3, 13, 67].

Метаанализ Т. Nishizawa и соавт. (2014 г.), обобщивший результаты 6 рандомизированных контролируемых исследований из стран Азии (Япония и Южная Корея), продемонстрировал, что включение ребамипида в состав эрадикационной терапии повышает эффективность лечения (ОШ 1,737; 95% ДИ 1,194–2,527; $p=0,0049$) [68]. В более позднем метаанализе Д.Н. Андреев и соавт. (2019 г.), обобщившем результаты 11 рандомизированных контролируемых исследований (Япония, Южная Корея, Россия), также показано, что добавление ребамипида в схемы лечения достоверно повышает эффективность эрадикации (ОШ 1,753; 95% ДИ 1,312–2,343; $p<0,001$) [69]. Обобщенная эффективность эрадикации составила 82,72% у пациентов, принимавших ребамипид, и 73,99% у лиц, получавших схемы эрадикации без ребамипида [69].

Согласно последним клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* (2018 г.), а также по диагностике и лечению ЯБ (2020 г.) добавление к стандартной тройной эрадикационной терапии цитопротектора ребамипида (100 мг 3 раза в сутки) регламентируется как один из методов, повышающих эффективность лечения [57, 70].

НПВП-индуцированная гастро- и энтеропатия

НПВП-индуцированная гастро- и энтеропатия – это специфический синдром, проявляющийся развитием эрозивно-язвенных поражений СО гастродуоденальной зоны или тон-

кой кишки у пациентов, получающих терапию НПВП [48]. Истинная распространенность НПВП-индуцированных поражений ЖКТ неизвестна из-за преимущественно субклинического течения. По некоторым данным, эндоскопические признаки поражения СО ЖКТ различной степени тяжести выявляются у 30–50% лиц, принимающих НПВП [71, 72]. Патогенез НПВП-индуцированных поражений ЖКТ основан на главном механизме действия данных лекарственных средств – снижении синтеза простагландинов в результате блокады фермента циклооксигеназы – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты – предшественника простагландинов [48]. Это актуализирует применение ребамипида в рамках лечения этой группы патологий, так как механизмы действия данного цитопротектора заключаются в стимулировании синтеза защитных простагландинов PGE_2 и PGI_2 [2, 3].

В метаанализе S. Zhang и соавт. (2013 г.), объединившем результаты 15 рандомизированных контролируемых исследований (965 пациентов), продемонстрирована достоверная эффективность ребамипида в сравнении с плацебо при лечении НПВП-индуцированных повреждений верхних отделов ЖКТ (ОШ 1,55; 95% ДИ 1,02–2,36; $p=0,04$), а также тонкой кишки (ОШ 2,70; 95% ДИ 1,02–7,16; $p=0,045$) [73].

Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России, Российского общества по изучению боли, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Ассоциации травматологов-ортопедов России, Российской ассоциации паллиативной медицины (2018 г.) назначение ребамипида рассматривается как дополнительный метод профилактики осложнений терапии НПВП со стороны верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки (градации рекомендации В) [74].

Язвенный колит

Язвенный колит (ЯК) – это хроническое воспалительное заболевание кишечника, поражающее любой отдел толстой кишки и характеризующееся прогрессирующим течением [75]. Согласно последним данным распространенность ЯК в странах Европы варьирует от 2,4 до 294 случаев на 100 тыс. населения и имеет тенденцию к росту [76]. Ребамипид обладает способностью подавлять активность нейтрофилов, индуцировать регресс перекисного окисления липидов и стимулировать регенерацию эпителиальных клеток СО ЖКТ, что позволяет рассматривать его как потенциальное средство для лечения ЯК, применяя его в форме клизм [2, 3, 10, 77].

В нескольких небольших клинических работах изучалась эффективность клизм с ребамипидом у пациентов с дистальными формами ЯК и проктитом. В проспективном несравнительном исследовании К. Макиута и соавт. (2005 г.) на выборке из 11 пациентов с ЯК легкой и умеренной активности, продолжавших конвенционное лечение заболевания, показано, что клизмы с ребамипидом в дозировке 150 мг 2 раза в день способствовали улучшению течения ЯК у 90,9% пациентов. Более того, у 45,5% больных ЯК удалось добиться полной клинической и эндоскопической ремиссии [78]. В другом проспективном несравнительном исследовании М. Миуата и соавт. (2005 г.) с включением 11 пациентов со стероидорезистентным и/или стероидозависимым ЯК у

81,8% больных удалось добиться ремиссии заболевания при применении 12-недельного курса лечения клизмами с ребамипидом [79]. В работе R. Furuta и соавт. (2007 г.) у 20 пациентов с активной дистальной гормонорезистентной формой ЯК также продемонстрирована эффективность клизм с ребамипидом в дозе 150 мг 2 раза в сутки. Так, через 3 нед после начала лечения у 55% пациентов удалось добиться клинической ремиссии, а у 80% больных отмечалась регрессия эндоскопических признаков заболевания при проведении колоноскопии [80].

Другие гастроэнтерологические ниши

В настоящий момент рак желудка находится на 5-м месте среди всех злокачественных новообразований человека и на 3-м – среди ведущих причин смертности от онкологических заболеваний во всем мире [81, 82]. Хроническое длительно персистирующее воспаление СО, вызванное инфекцией *H. pylori*, рассматривается как фактор риска рака желудка, что актуализирует применение ребамипида с целью регресса воспалительной инфильтрации [3, 15, 83]. В недавнем популяционном когортном исследовании G. Seo и H. Lee (2019 г.) показано, что применение ребамипида (средняя кумулятивная доза ≥ 9000 мг на пациента) ассоциировано со значительным снижением риска развития рака желудка у пациентов, которым выполнена эндоскопическая диссекция подслизистого слоя на ранних стадиях неопластического процесса (ОР 0,858; 95% ДИ 0,739–0,995; $p=0,043$) [16].

Гетерогенные нарушения функции ЖКТ нередко наблюдаются у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, что обусловлено диабетической нейропатией, гипергликемией и рядом других механизмов [84, 85]. В несравнительном проспективном исследовании S. Park и соавт. (2016 г.) с участием 107 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа 12-недельная терапия ребамипидом приводила к достоверному регрессу симптоматики со стороны ЖКТ, по данным опросника DBSQ (Diabetes bowel symptom questionnaire), со снижением общего балла с $24,9 \pm 8,0$ до $20,4 \pm 7,3$ ($p<0,001$) [86]. При этом отмечались достоверные различия в динамике таких жалоб, как изжога, регургитация, дискомфорт и боль в абдоминальной области, тошнота и рвота, вздутие живота, а также затрудненная и нерегулярная дефекация ($p<0,05$) [86].

Клинические проявления, ассоциированные с плохой переносимостью определенных пищевых продуктов, достаточно распространены в популяции и нередко опосредованы энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения, которая развивается вследствие недостаточного синтеза ферментов в СО тонкой кишки [87]. В пилотном несравнительном исследовании А.И. Парфенова и соавт. (2019 г.) с участием 13 пациентов со сниженной активностью кишечных дисахаридаз показано, что 12-недельная терапия ребамипидом в сочетании с FODMAP-диетой приводила к полному купированию или значимой регрессии метеоризма, абдоминальной боли, нарушений стула у 84,6% больных. Вместе с тем по окончании лечения активность глюкоамилазы в СО тонкой кишки выросла на 78%, мальтазы – на 131%, сахаразы – на 95% [87].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(Suppl. 1):S3-S11. doi: 10.1007/s10620-005-2800-9
2. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261-70.
3. Андреев Д.Н., Кулиева А.К. Механизмы действия ребамипида: систематизация литературных данных. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):41-5 [Andreev DN, Kulieva AK. Mechanisms of action of rebamipide: systematic review. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):41-5 (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2020.8.200373
4. Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые терапевтические мишени. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):104-11 [Zvyaglova MY, Knyazev OV, Parfenov AI. Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets. *Therapeutic Archive*. 2020;92(2):104-11 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000569
5. Симаненков В.И., Тихонов С.В. Ребамипид – новые возможности гастроэнтеропroteкции. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):134-7 [Simanenkova VI, Tikhonov SV. Rebamipide: New opportunities of gastroenteroprotection. *Therapeutic Archive*. 2015;87(12):134-7 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20158712134-137
6. Genta RM. Review article: the role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jul;18(Suppl. 1):8-13. doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.5.x
7. Murata H, Yabe Y, Tsuji S, et al. Gastro-protective agent rebamipide induces cyclooxygenase-2 (COX-2) in gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*. 2005 Oct;50(Suppl. 1):S70-5. doi: 10.1007/s10620-005-2809-0
8. Tanigawa T, Watanabe T, Ohkawa F, et al. Rebamipide, a mucoprotective drug, inhibits NSAIDs-induced gastric mucosal injury: possible involvement of the downregulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *J Clin Biochem Nutr*. 2011 Mar;48(2):149-53. doi: 10.3164/jcbs.10-75
9. Sakurai K, Sasabe H, Koga T, Konishi T. Mechanism of hydroxyl radical scavenging by rebamipide: identification of mono-hydroxylated rebamipide as a major reaction product. *Free Radic Res*. 2004;38(5):487-94. doi: 10.1080/1071576042000209808
10. Kim CD, Kim YK, Lee SH, Hong KW. Rebamipide inhibits neutrophil adhesion to hypoxia/reoxygenation-stimulated endothelial cells via nuclear factor-kappaB-dependent pathway. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;294(3):864-9.
11. 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 Jan 15;12(1):46-50. doi: 10.5009/gnl17078
12. Suzuki T, Yoshida N, Nakabe N, et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci*. 2008;106(3):469-77. doi: 10.1254/jphs.fp0071422
13. 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
14. Kang DW, Min G, Park DY, et al. Rebamipide-induced downregulation of phospholipase D inhibits inflammation and proliferation in gastric cancer cells. *Exp Mol Med*. 2010 Aug 31;42(8):555-64. doi: 10.3858/emmm.2010.42.8.056
15. Min DS. A Potential Efficacy of Rebamipide as Anti-gastric Cancer Drug. *J Life Sci*. 2016;26(10):1214-7. doi: 10.5352/JLS.2016.26.10.1214
16. 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
17. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Maev IV, Busarova GA, Andreev DN. *Diseases of the esophagus*. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (In Russ.)].
18. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430-40. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589
19. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):4-11 [Mayev IV, Andreev DN, Kucheryavy YuA, Shaburov RI. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophagoprotection. *Therapeutic Archive*. 2019;91(8):4-11 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000387
20. Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM, et al. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jan;99(1):13-22.
21. Mönkemüller K, Wex T, Kuester D, et al. Role of tight junction proteins in gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol*. 2012 Sep 20;12:128. doi: 10.1186/1471-230X-12-128
22. Weijenborg PW, Smout AJ, Verseijden C, et al. Hypersensitivity to acid is associated with impaired esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease with and without esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014 Aug 1;307(3):G323-9. doi: 10.1152/ajpgi.00345.2013
23. Tan JC, Cui WX, Heng D, Lin L. ERK1/2 participates in regulating the expression and distribution of tight junction proteins in the process of reflux esophagitis. *J Dig Dis*. 2014 Aug;15(8):409-18. doi: 10.1111/1751-2980.12163
24. Orlando LA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009 Jun;11(3):190-4.
25. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):98-104 [Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Gonik MI. Rebamipide using in gastroesophageal reflux disease treatment. *Therapeutic Archive*. 2020;92(4):98-104 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.04.000568
26. Yoshida N, Kamada K, Tomatsuri N, et al. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):3393-8. doi: 10.1007/s10620-010-1166-9
27. 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 Nov 15;10(6):910-6. doi: 10.5009/gnl15537
28. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70-97 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
29. Contini S, Scarpignato C. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: a comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(25):3918-30. doi: 10.3748/wjg.v19.i25.3918
30. Sy ML, Prieto RJ, Pang A, et al. Effectiveness of rebamipide in the prevention of esophageal stricture formation in advanced corrosive esophagitis: a prospective randomised control study. *Gut*. 2018;67(Suppl. 2):A1-A118 A53. doi: 10.1136/gutjnl-2018-IDDFabstracts.118
31. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Функциональная диспепсия. М.: Ремедиум, 2019 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavy YuA. *Functional dyspepsia*. Moscow: Remedium, 2019 (In Russ.)].
32. Mahadeva S, Ford AC. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(2):167-74.
33. Du L, Shen J, Kim JJ, et al. Impact of gluten consumption in patients with functional dyspepsia: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;33(1):128-33. doi: 10.1111/jgh.13813

34. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014 Feb;63(2):262-71.
35. Du L, Chen B, Kim JJ, et al. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(4):e13304. doi: 10.1111/nmo.13304
36. 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.
37. Miwa H, Osada T, Nagahara A, et al. Effect of a gastro-protective agent, rebamipide, on symptom improvement in patients with functional dyspepsia: a double-blind placebo-controlled study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(12):1826-31.
38. Pittayanon R, Leelakulsong S, Vilaichone RK, et al. Thailand Dyspepsia Guidelines: 2018. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25(1):15-26.
39. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, Diseases of the stomach. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (In Russ.)].
40. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций. *Терапевтический архив*. 2014;86(3):94-9 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Barkalova EV. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: review of world trends. *Therapeutic Archive*. 2014;86(3):94-9 (In Russ.)].
41. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
42. Zamani M, Ebrahimbafar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868-76.
43. Li M, Yin T, Lin B. Rebamipide for chronic gastritis: a meta-analysis. *Chinese J Gastroenterol Hepatol*. 2015;24:667-73.
44. Haruma K, Ito M, Kido S, et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(4):862-7.
45. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:865146.
46. Han X, Jiang K, Wang B, et al. Effect of Rebamipide on the Premalignant Progression of Chronic Gastritis: A Randomized Controlled Study. *Clin Drug Investig*. 2015;35(10):665-73.
47. Hou D, Yang M, Hu Z, Yang L. Effects of rebamipide for chronic atrophic gastritis: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(25):e20620.
48. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Кислотозависимые заболевания. М.: Рекламное агентство «Ре Медиа», 2020 [Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT. Acid-related diseases. Moscow: Advertising agency "Re Media", 2020 (In Russ.)].
49. Lanas A, Chan FK. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613-24. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7
50. Del Valle J. Peptic ulcer disease and related disorders. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (19th edn). New York, NY: McGraw Hill Education, 2015; p. 1911-32.
51. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Jul;19(3):449-90. doi: 10.1128/CMR.00054-05
52. Terano A, Arakawa T, Sugiyama T, et al.; Rebamipide Clinical Study Group. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol*. 2007 Aug;42(8):690-3.
53. Song KH, Lee YC, Fan DM, et al. Healing effects of rebamipide and omeprazole in *Helicobacter pylori*-positive gastric ulcer patients after eradication therapy: a randomized double-blind, multinational, multi-institutional comparative study. *Digestion*. 2011;84(3):221-9.
54. Мартынов А.И., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. Новые возможности цитопroteкции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резолюция Экспертного совета и обзор литературы). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):7-14 [Martynov AI, Sheptulin AA, Mayev IV, et al. New Prospects of Cytoprotection in the Treatment and Prevention of Gastric and Intestinal Diseases (Resolution of an Expert Council and Literature Review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):7-14 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14
55. Wang J, Guo X, Ye C, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors (PPIs) plus rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: a meta-analysis. *Intern Med*. 2014;53(12):1243-8.
56. Nishizawa T, Suzuki H, Kanai T, Yahagi N. Proton pump inhibitor alone vs proton pump inhibitor plus mucosal protective agents for endoscopic submucosal dissection-induced ulcer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Biochem Nutr*. 2015;56(2):85-90.
57. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49-70 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
58. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. *Клин. мед.* 2013;91(8):4-12 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, et al. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. *Klin Med (Mosk)*. 2013;91(8):4-12 (In Russ.)].
59. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
60. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-69. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006
61. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212-39. doi: 10.1038/ajg.2016.563
62. Zhou L, Sung JY, Lin S, et al. A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after *H. pylori* eradication. *Chin Med J*. 2003;116:11-4.
63. Okubo M, Tahara T, Shibata T, et al. Changes in gastric mucosal patterns seen by magnifying NBI during *H. pylori* eradication. *J Gastroenterol* 2011;46:175-82.
64. Lee YC, Chen THN, Chiu HM, et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*. 2013;62:676-82.
65. 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. *Therapeutic Archive*. 2017;89(2):84-90 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789284-90
66. 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. *Therapeutic Archive*. 2018;90(8):27-32 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890827-32
67. Hayashi S, Sugiyama T, Amano K, et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 Aug;42(8):1895-9.
68. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, et al. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(Suppl. 4):20-4. doi: 10.1111/jgh.12769

69. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019 Sep 19;8(9):1498. doi: 10.3390/jcm8091498
70. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *РЖГГК*. 2018;28(1):55-70 [Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55-70 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
71. Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23(2):134-41. doi: 10.1097/MOG.0b013e328020045a
72. Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(Suppl. 3):S3.
73. Zhang S, Qing Q, Bai Y, et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013 Jul;58(7):1991-2000. doi: 10.1007/s10620-013-2606-0
74. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1-29 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
75. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(7):1357-73. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.018
76. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(3):380-9. doi: 10.1111/jgh.14872
77. Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, et al. Rebamipide promotes healing of colonic ulceration through enhanced epithelial restitution. *World J Gastroenterol*. 2011 Sep 7;17(33):3802-9. doi: 10.3748/wjg.v17.i33.3802
78. Makiyama K, Takeshima F, Hamamoto T. Efficacy of rebamipide enemas in active distal ulcerative colitis and proctitis: a prospective study report. *Dig Dis Sci*. 2005 Dec;50(12):2323-9. doi: 10.1007/s10620-005-3055-1
79. Miyata M, Kasugai K, Ishikawa T, et al. Rebamipide enemas-new effective treatment for patients with corticosteroid dependent or resistant ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2005 Oct;50(Suppl. 1):S119-23. doi: 10.1007/s10620-005-2816-1
80. Furuta R, Ando T, Watanabe O, et al. Rebamipide enema therapy as a treatment for patients with active distal ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(2):261-7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04399.x
81. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492
82. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(1):26-38. doi: 10.5114/pg.2018.80001
83. Bockerstett KA, DiPaolo RJ. Regulation of Gastric Carcinogenesis by Inflammatory Cytokines. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar 14;4(1):47-53.
84. Zawada AE, Moszak M, Skrzypczak D, Grzymisławski M. Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Apr;27(4):567-72. doi: 10.17219/acem/67961
85. Kurniawan AH, Suwandi BH, Kholili U. Diabetic Gastroenteropathy: A Complication of Diabetes Mellitus. *Acta Med Indones*. 2019;51(3):263-71.
86. Park S, Park SY, Kim YJ, et al. Effects of Rebamipide on Gastrointestinal Symptoms in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2016;40(3):240-7. doi: 10.4093/dmj.2016.40.3.240
87. 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. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):25-31 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000123

Поступила 26.10.2020

Протокол функционального обследования аноректальной зоны и классификация нарушений: международный консенсус и Российские рекомендации

О.Ю. Фоменко¹, С.В. Морозов², S.M. Scott³, C.H. Knowles³, Д.А. Морозов⁴, Ю.А. Шелыгин¹, И.В. Маев⁵, Д.Б. Никитюк^{2,4}, А.С. Шкода⁶, В.Н. Кашников¹, Д.С. Бордин^{5,7,8}, В.А. Исаков², О.М. Бирюков¹, С.В. Белоусова¹, Е.С. Пименова⁴, А.С. Румянцев⁶, Е.Д. Федоров⁹, М.Ю. Гвоздев⁵, А.С. Трухманов⁴, О.А. Сторонова⁴, Л.Х. Индейкина^{7,10}, М.Г. Бирюкова², Д.Н. Андреев⁵, Ю.А. Кучерявый^{5,11}, С.И. Ачкасов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия;

³Queen Mary University of London, Лондон, Великобритания;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ГБУЗ «Государственная клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁷ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

¹⁰ГБУЗ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹¹АО «Ильинская больница», Красногорск, Московская область, Россия

Аннотация

В настоящей статье обобщены рекомендации Международной рабочей группы по аноректальной физиологии (МРГАФ) по последовательности выполнения функциональных проб, использованию терминологии, интерпретации результатов аноректальной манометрии (преимущественно манометрии высокого разрешения), теста на ректальную чувствительность и теста на выталкивание баллона. Цель публикации – представить информацию о методах диагностики и новой классификации функциональных нарушений аноректальной зоны широкому кругу специалистов: врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, колопроктологов, хирургов – всех, кто чаще всего сталкивается с проявлениями этих заболеваний в повседневной практике и определяет диагностический и лечебный алгоритм. В статье представлены согласованная позиция Международной рабочей группы по аноректальной физиологии и комментарии отечественных экспертов (выделены курсивом) о реальной практике использования диагностических тестов (преимущественно по методологии обследования), что может помочь врачам разных специальностей в выборе диагностической и лечебной тактики, однако ни в коей мере не отменяет международные рекомендации. Основные рекомендации: предложено использовать стандартную последовательность процедур оценки ректоанальных рефлексов, тонуса и сократительной способности мышц тазового дна, ректоанальной координации, чувствительность аноректальной зоны. Надеемся, что они помогут улучшить качество обследования больных на основе отечественного опыта использования обсуждаемых методов и оценки получаемых результатов.

Ключевые слова: аноректальная манометрия, аноректальная манометрия высокого разрешения, тест на выталкивание баллона, эвакуаторная проба, функциональные расстройства аноректальной зоны, тест на чувствительность прямой кишки, консенсус.

Для цитирования: Фоменко О.Ю., Морозов С.В., Scott S.M. и др. Протокол функционального обследования аноректальной зоны и классификация нарушений: международный консенсус и Российские рекомендации. Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 105–119. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200472

Recommendations for the Protocol of functional examination of the anorectal zone and disorders classification: the International Anorectal Physiology Working Group consensus and Russian real-world practice

O.Yu. Fomenko¹, S.V. Morozov², S.M. Scott³, C.H. Knowles³, D.A. Morozov⁴, Yu.A. Shelygin¹, I.V. Maev⁵, D.B. Nikityuk^{2,4}, A.S. Shkoda⁶, V.N. Kashnikov¹, D.S. Bordin^{5,7,8}, V.A. Isakov², O.M. Biryukov¹, S.V. Belousova¹, E.S. Pimenova⁴, A.S. Rumyantsev⁶, E.D. Fedorov⁹, M.Yu. Gvozdev⁵, A.S. Trukhmanov⁴, O.A. Storonova⁴, L.H. Indeykina^{7,10}, M.G. Biryukova², D.N. Andreev⁵, Yu.A. Kucheryavy^{5,11}, S.I. Achkasov¹

¹Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, Moscow, Russia;

²Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia;

³Queen Mary University of London, London, Great Britain;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁵Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁶Vorokhobov City Clinical Hospital №67, Moscow, Russia;

⁷Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia;

⁸Tver State Medical University, Tver, Russia;

⁹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

¹⁰Research Institute of Health Care Organization and Medical Management, Moscow, Russia;

¹¹Ilyinsky Hospital, Krasnogorsk, Moscow region, Russia

This manuscript summarizes consensus reached by the International Anorectal Physiology Working Group (IAPWG) for the performance, terminology used, and interpretation of anorectal function testing including anorectal manometry (focused on high-resolution manometry), the rectal sensory test, and the balloon expulsion test. Based on these measurements, a classification system for disorders of anorectal function is proposed. Aim – to provide information about methods of diagnosis and new classification of functional anorectal disorders to a wide range of specialists – general practitioners, therapists, gastroenterologists, coloproctologists – all who face the manifestations of these diseases in everyday practice and determine the diagnostic and therapeutic algorithm. Current paper provides agreed statements of IAPWG Consensus and comments (in italics) of Russian experts on real-world practice, mainly on methodology of examination. These comments in no way intended to detract from the provisions agreed by the international group of experts. We hope that these comments will help to improve the quality of examination based on the systematization of local experience with the use of the methods discussed and the results obtained. Key recommendations: the International Anorectal Physiology Working Group protocol for the performance of anorectal function testing recommends a standardized sequence of maneuvers to test rectoanal reflexes, anal tone and contractility, rectoanal coordination, and rectal sensation. Major findings not seen in healthy controls defined by the classification are as follows: rectoanal areflexia, anal hypotension and hypocontractility, rectal hyposensitivity, and hypersensitivity. Minor and inconclusive findings that can be present in health and require additional information prior to diagnosis include anal hypertension and dyssynergia.

Keywords: anorectal manometry, high-resolution anorectal manometry, balloon expulsion test, push test, functional defecatory disorders, rectal sensory test, consensus.

For citation: Fomenko O.Yu., Morozov S.V., Scott S.M., et al. Recommendations for the Protocol of functional examination of the anorectal zone and disorders classification: the International Anorectal Physiology Working Group consensus and Russian real-world practice. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (12): 105–119. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200472

АРМ – аноректальная манометрия
АМВР – аноректальная манометрия высокого разрешения
БОС – биологическая обратная связь
МВР – манометрия высокого разрешения
МПО – максимально переносимый объем

МРГАФ – Международная рабочая группа по аноректальной физиологии
РАИР – ректоанальный ингибиторный рефлекс
ТРЧ – тест на ректальную чувствительность
ЭП – эвакуаторная проба

Основные моменты

Функциональные методы исследования аноректальной зоны, в том числе аноректальная манометрия – АРМ (anorectal manometry), аноректальная манометрия высокого разрешения – АМВР (high-resolution anorectal manometry), тест на ректальную чувствительность (ТРЧ), эвакуаторная проба – ЭП (balloon expulsion test), используются для выявления причин нарушения функции прямой кишки у больных с расстройствами дефекации после исключения органической патологии. Однако до настоящего времени как показания к

использованию этих методов, так и последовательность проведения проб, техника их выполнения значительно отличаются в разных клинических и научных центрах. Внедрение единого алгоритма обследования больных и унификация технических аспектов чрезвычайно важны для более широкого использования результатов этих диагностических тестов для лечения больных терапевтического и хирургического профиля. В настоящей публикации учтены результаты международного консенсуса по протоколу обследования больных, принятые Международной рабочей группой экспертов по аноректальной физиологии (МРГАФ), и приведена классификация нарушений аноректальной функции, основанная на объективном физиологическом исследовании (Лондонская классификация). Последняя состоит из четырех частей:

Сведения об авторах:

Фоменко Оксана Юрьевна – д.м.н., доц., рук. лаб. клинической патофизиологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». ORCID: 0000-0001-9603-6988, Scopus Author ID: 16401538300

Scott S. Mark – MD, PhD, Senior Clinical Scientist; National Bowel Research Centre and Director of GI Physiology Unit, Blizard Institute, Centre for Neuroscience, Surgery & Trauma, Queen Mary University of London (д.м.н., ст. науч. сотр. Национального центра по исследованию желудочно-кишечного тракта; дир. отд. физиологии желудочно-кишечного тракта Института Близарда; центр неврологических исследований, хирургии и травматологии Лондонского университета королевы Марии). ORCID: 0000-0002-7997-1533

Knowles H. Charles – MD, PhD, Professor, Deputy Director of the Blizard Institute, Honorary Professor of Experimental Therapeutics UCL, Director of the National Bowel Research Centre, Queen Mary University of London (д.м.н., проф., зам. дир. Института Близарда, почетный профессор экспериментальной терапии клиники Лондонского университета королевы Марии, дир. Национального центра по исследованию желудочно-кишечного тракта). ORCID: 0000-0001-9854-6754

Морозов Дмитрий Анатольевич – д.м.н., проф., зав. каф. детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1940-1395

Шельгин Юрий Анатольевич – акад. РАН, д.м.н., проф., дир. ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». ORCID: 0000-0002-8480-9362

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Никитюк Дмитрий Борисович – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., дир. ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; проф. каф. оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2259-1222

Шкода Андрей Сергеевич – д.м.н., проф., глав. врач ГБУЗ «ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова». ORCID: 0000-0002-9783-1796

Кашиников Владимир Николаевич – д.м.н., зам. дир. по научно-лечебной работе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». ORCID 0000-0002-5385-7898

Бордин Дмитрий Станиславович – д.м.н., зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»; проф. каф. поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ»; проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-2815-3992

Исаков Василий Андреевич – д.м.н., проф., зав. отд.-нем гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». ORCID: 0000-0002-4417-8076; Scopus Author ID: 7102480906

Бирюков Олег Михайлович – к.м.н., зав. отд.-нем общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». ORCID: 0000-0002-1081-1793

Белоусова Светлана Валерьевна – к.м.н., с.н.с. лаб. клинической патофизиологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». ORCID: 0000-0003-1475-2599

Пименова Евгения Сергеевна – к.м.н., доц. каф. детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); врач – детский хирург. ORCID: 0000-0001-7206-5987

Румянцев Александр Сергеевич – травматолог-ортопед 1-го отд.-ния нейрохирургии ГБУЗ «ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова». ORCID: 0000-0002-1548-5456

Федоров Евгений Дмитриевич – д.м.н., проф., гл. науч. сотр., рук. отд. эндоскопии каф. госпитальной хирургии с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5516-3155

- а) нарушение ректоанального ингибиторного рефлекса (РАИР);
- б) нарушение давления в анальном канале в покое и при волевом сокращении;
- в) нарушение ректально-анальной координации;
- г) нарушение ректальной чувствительности.

1. Введение

В январе 2020 г. опубликованы рекомендации МРГАФ [1]. Эти рекомендации являются результатом 5 лет работы по стандартизации алгоритма обследования пациентов при помощи АРМ, включая манометрию высокого разрешения (МВР), договоренности о терминологии и алгоритме заключения по исследованию. Выработанная в соответствии с дельфийским принципом принятия решений позиция экспертов из разных стран в настоящее время является компромиссной, требующей последующего уточнения. Однако это существенный шаг вперед, учитывая возможность унифицировать подходы к диагностике в разных странах и различных медицинских центрах. Тем не менее имеются существенные отличия в доступности методов оценки функции аноректальной зоны, организационных и финансовых условиях проведения этих диагностических тестов. В нашей стране также проводится последовательная работа по унификации терминологии и протоколов обследования, в частности, выражающаяся в согласовании русскоязычных терминов по АМВР [2]. В настоящей публикации приведены положения рекомендаций МРГАФ с комментариями, которые, надеемся, позволят лучше понять физиологическое значение функциональных тестов и дополняют приведенную в международной публикации информацию отечественным опытом аналогичных исследований.

Нарушения функции аноректальной зоны достаточно разнообразны и могут клинически проявляться недержанием кала, запорами, чувством неполного опорожнения кишечника и другими проявлениями, которые существенно нару-

шают качество жизни пациентов. Считается, что эти симптомы встречаются у 1–5% населения мира [3]. При этом очевидно, что лишь те пациенты, которые обращаются с жалобами к медицинским специалистам, учитываются в этой статистике. Значительная часть случаев остается за пределами видимости ввиду «деликатности» этих проблем, что позволяет предполагать более широкую распространенность этих расстройств среди населения. Данные по обращению в поликлинические учреждения в США в связи с функциональными заболеваниями органов пищеварения свидетельствуют об их росте на 78% за период с 2006 по 2014 г. [4, 5]. Совокупная стоимость их лечения только в этой стране составляет 22,6 млрд дол. США в год [5]. В связи с этим представляется важным освещение информации о возможностях современных методов диагностики функциональных нарушений аноректальной зоны для широкой аудитории специалистов – врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, колопроктологов.

«Золотым стандартом» объективной оценки функции аноректальной зоны являются АРМ, оценка ректальной чувствительности (rectal sensory test) и ЭП. Они включают в себя ряд измерений, позволяющих оценить тонус мышц сфинктерного аппарата прямой кишки, давление в анальном канале при волевом сокращении, функцию эвакуации кишечного содержимого и чувствительность рецепторного аппарата прямой кишки к растяжению. В совокупности при помощи этих измерений возможно оценить аноректальную сенсомоторную функцию, произвольный и непроизвольный контроль анальных сфинктеров, ректоанальной координации, функцию эвакуации и ректальную чувствительность. В то же время различия в составе, последовательности и технике проведения диагностических функциональных тестов, как и технические особенности, присущие оборудованию разных производителей, могут повлиять на результаты, получаемые в ходе обследования больного, что особенно важно для АМВР. Внедрение в практику метода АМВР явилось следующим шагом в развитии метода АРМ.

Суть нововведения заключалась в увеличении разрешающей способности метода за счет расположения большего количества датчиков давления в одной плоскости на рабочей поверхности зонда. При этом улучшилась визуализация изменений за счет построения пространственно-временной картины в ходе диагностического теста; стали использоваться цветные графики Клозе с 3D-моделями, в которых, по аналогии с географическими картами, зоны низкого давления обозначаются синим цветом, а зоны высокого – отображаются в красно-коричневом спектре.

Этот метод в настоящее время используется более чем в 50% учреждений, проводящих физиологические исследования аноректальной зоны. Однако, несмотря на ранее разработанные руководства по методике обследования, расшифровке результатов и подготовке заключения, членами МРГАФ выявлены существенные отличия в последовательности проведения функциональных проб, их длительности и интерпретации результатов в различных научных и клинических центрах [6]. В итоге разность подходов приводила к тому, что результаты, опубликованные одним центром, не подтверждались при проведении аналогичных исследований

Гвоздев Михаил Юрьевич – д.м.н., проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-8385-5500

Трухманов Александр Сергеевич – д.м.н., 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). ORCID: 0000-0003-3362-2968

Сторонова Ольга Андреевна – к.м.н., врач отд-ния функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0960-1166

Индеев Лилия Хасанбековна – зав. лаб. функциональной диагностики заболеваний кишечника отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логина», вед. специалист ГБУЗ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента». ORCID: 0000-0002-3829-3211

Бирюкова Марина Геннадьевна – врач-гастроэнтеролог отд-ния гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». ORCID: 0000-0002-9392-4944

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-4007-7112

Кучерявый Юрий Александрович – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», зав. отд-нием гастроэнтерологии АО «Ильинская больница». ORCID: 0000-0001-7760-2091

Ачкасов Сергей Иванович – д.м.н., проф., рук. отд-ния онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». ORCID: 0000-0001-9294-5447

Контактная информация:

Морозов Сергей Владимирович – к.м.н., в.н.с. отд-ния гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Тел: +7(910)468-18-01; e-mail: morosoffsv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6816-3058; Scopus Author ID: 19836606400

в другом. С практической точки зрения отсутствие единого алгоритма может являться причиной неправильной интерпретации данных и ошибок в лечебной тактике. Эта ситуация привела к ограничению использования АМВР ввиду противоречивости получаемых результатов и послужила толчком к формированию тех договоренностей, которые обсуждаются в настоящей статье.

МРГАФ создана для достижения консенсуса о минимальных стандартах алгоритма обследования больных при помощи метода АРМ (в том числе АМВР) и стандартов клинического использования полученных результатов. Согласованные рекомендации МРГАФ представляют стандартизированный протокол для выполнения исследования аноректальной функции, применимый к устройствам, изготовленным любым производителем. Кроме того, представлена классификация расстройств аноректальной функции на основе объективных физиологических измерений (Лондонская классификация).

2. Методы

2.1. Международная рабочая группа по аноректальной физиологии

МРГАФ – это группа из 29 гастроэнтерологов, колопроктологов и физиологов из 12 стран (Австралия, Франция, Германия, Ирландия, Италия, Мексика, Нидерланды, Сингапур, Южная Корея, Швейцария, Великобритания и США), каждый из которых имел публикации в международной печати по вопросам использования метода АМВР и клинический опыт его применения. Решения, представленные в настоящей публикации, достигнуты в ходе 6 очных заседаний и 3 раундов дистанционного голосования в период с 2014 по 2018 г.

2.2. Процесс консенсуса

Основные цели рабочей группы:

1. Определить минимальный стандартный протокол обследования пациентов при помощи методов АРМ (в том числе АМВР), ТРЧ, теста с выталкиванием баллона.
2. Выделить наиболее информативные показатели для описания функции аноректальной зоны.
3. Разработать классификацию нарушений функции аноректальной зоны на основании результатов, получаемых при помощи указанных методов.

Для достижения этих целей использован комбинированный подход для выработки консенсуса: для очных собраний выбрана модель квакеров (принцип которой заключается в достижении консенсуса путем обсуждения, оценки иной точки зрения и достижения единства), а для дистанционного голосования – дельфийский метод (с опросниками, рассылаемыми по электронной почте членам группы). Последнее также использовалось для достижения консенсуса по каждому положению, касающемуся протокола обследования, терминологии и каждого элемента Лондонской классификации (названия, точки принятия решений, диагноза, клиническое значение и примечания). У каждого члена рабочей группы была возможность выбрать ответ «согласиться» (если они согласились с утверждением/описанием положения), «незначительные замечания» (если они согласились с заявлением/элементом в принципе, но имели некоторое несогласие с описанием) или «не согласен» (если они не согласны с утверждением/описанием элемента).

Чтобы облегчить бинарный характер голосования на основе консенсуса, голоса «согласие» и «незначительная обеспокоенность» объединены для подсчета голосов.

Каждый член рабочей группы мог выносить на обсуждение вопросы в свободной форме. Результаты обсуждения обобщены членами организационного комитета и использованы для внесения соответствующих изменений в положения до их повторного обсуждения.

Приведенный документ является финальной версией консенсуса.

Проведенная работа соответствовала основным рекомендациям по методологии принятия решений Национального института здоровья и качества клинической практики (апрель 2007 г.) [7]: в обсуждении принимали участие более 12 экспертов, проведены 4 раунда письменных пересмотров, что позволило обеспечить принятие соглашения на основе непредвзятого мнения. Неоднородность группы (специализация, национальность, опыт и используемое оборудование) считалась желательной в качестве представления ряда заинтересованных сторон. Соглашение определено без взвешивания мнений любого участника, хотя некоторые участники внесли в процесс больше, чем другие. Все авторы одобрили итоговый документ.

2.3. Уровни консенсуса

Уровни консенсуса определены до голосования следующим образом:

- С1 – консенсус уровня 1 (отличный), определенный как >90% согласия участников;
- С2 – консенсус уровня 2 (умеренный), определяемый как согласие 75–90% участников;
- С3 – консенсус уровня 3 (консенсус не достигнут), констатируется при согласии <75% участников.

3. Результаты и рекомендации

Рекомендации разделены на следующие категории:

- а) подготовка к исследованию (включая показания к исследованию, подготовку пациента, пальцевое ректальное исследование, описание теста);
- б) протокол исследования (включающий последовательность исследования, стандартные инструкции, способ выполнения и описание);
- в) измерения;
- г) оценка отклонения от нормы;
- д) Лондонская классификация.

Для протокола и рекомендаций по терминологии уровень консенсуса (С1, С2 или С3) для каждого обсуждаемого утверждения приведен сразу после соответствующего утверждения в тексте.

3.1. Показания к исследованию

Исследование функции аноректальной зоны должно быть назначено врачом-специалистом после исключения органической патологии (С1).

Исключение органической патологии является критически важным для адекватной оценки результатов и, учитывая слепой характер исследования, соблюдения принципа «не навреди». Исключение органической патологии может быть проведено любыми доступными способами (предпочтительно использование эндоскопических методов, например, ректоскопии или колоноскопии, с возможным использованием минимального стандарта в виде пальцевого исследования прямой кишки до проведения процедуры).

Показания могут включать следующее:

- Уточнение причин запоров/расстройств эвакуации (С1) – для выявления и/или количественной оценки на-

рушений координации моторики прямой кишки и анального канала, параметров эвакуации и ректальной чувствительности (в частности, снижения чувствительности прямой кишки к механическому растяжению), а также оценки мегарекутума/мегаколона для исключения гипо/аганглиоза.

- Оценка симптомов недержания кала (фекальной инконтиненции); С1 – для выявления наличия и/или количественной характеристики нарушений функции анального сфинктера и нарушений чувствительности аноректальной зоны (как повышение, так и снижение).

В контексте количественной оценки симптомов недержания кала в России методом выбора, регламентированным стандартами оказания медицинской помощи, пока еще является не МВР [8–14], а комплексная сфинктерометрия [15–17], которая имеет нормативные показатели и градации по степеням недостаточности анального сфинктера в зависимости от гендерных различий. Однако этот метод исследования не является адекватным для полноценной динамической функциональной оценки анального сфинктера и ректоанальной координации (что возможно при помощи АМВР). В настоящее время проводятся исследования по определению нормативных величин показателей АМВР в российской популяции (NCT03897296, NCT03918213), однако для текущей работы возможно использование референсных значений, полученных в ряде исследований за рубежом [19–26]. В случае использования комплексной сфинктерометрии настоятельно рекомендуется придерживаться протокола обследования, приведенного ниже [18]. Для выявления патогенетических звеньев анальной инконтиненции, обусловленной дисфункцией внутреннего сфинктера, следует отдавать предпочтение АМВР во всех случаях, когда это возможно.

- Оценка симптомов функциональной аноректальной боли (С1) – для выявления и/или количественной оценки повышения тонуса анального сфинктера и нарушения координации моторики аноректальной зоны, а также оценка функции эвакуации.
- Предоперационная оценка аноректальной функции (С1) – для описания функции анального сфинктера и параметров эвакуации, особенно если вмешательство связано с риском нарушения функции держания (например, боковая подкожная сфинктеротомия или фистулотомия, анальная трещина, солитарная язва прямой кишки) или эвакуации (например, ректопексия, иссечение свища прямой кишки).

Проведение АРМ целесообразно не только перед оперативным вмешательством, в процессе которого планируется формирование превентивной стомы, но и после – у стомированных пациентов – для решения вопроса о проведении реконструктивно-восстановительных операций [27].

- Оценка аноректальной функции у пациенток после акушерской травмы/травматичных родов (С1), если врач и пациентка желают количественно оценить функцию анального сфинктера до будущих родов. К этому же показанию можно отнести ситуации, когда необходимо оценить аноректальную функцию для планирования реабилитационных мероприятий после акушерской травмы.

В ходе обсуждения отмечено, что оценка функции аноректальной зоны в ряде ситуаций может использоваться и при выполнении физиотерапии на основе принципов биологической обратной связи (БОС-терапия), однако рассмотрение этого вопроса признано выходящим за пределы целей группы при принятии консенсуса.

3.2. Подготовка пациента

- Нет необходимости отмены приема лекарственных препаратов перед проведением диагностических исследований, обсуждаемых в настоящей публикации (С1).
- Пациенты могут принимать пищу и пить до проведения обследования (С1).

Однако следует помнить, что прием пищи у некоторых пациентов может приводить к ускоренному транзиту кишечного содержимого и наполнению прямой кишки содержимым, что может создать сложности при проведении обследования. Тем не менее ограничение возможности приема пищи у пациентов, склонных к гипогликемии, не рекомендуется.

Перед исследованием необходимо уточнить следующую клиническую информацию: симптомы, прием лекарственных препаратов, наличие аллергии, данные о хирургических вмешательствах, акушерском и гинекологическом анамнезе.

- Подготовка кишечника не является обязательной, однако желательно предложить пациенту опорожниться перед проведением обследования (С1).
- Использование водной или фосфатной клизмы перед выполнением процедуры не противопоказано; однако в случае проведения очистки кишечника этот факт должен быть задокументирован, чтобы отразить его потенциальное влияние на оценку функции аноректальной зоны (С1).
- Рекомендуется документирование приема любых лекарственных средств, особенно тех, которые обладают известным свойством влиять на аноректальную функцию, включая анальгетики (С1).

Ряд лекарственных препаратов может оказывать влияние на тонус мышц и моторику аноректальной зоны. Наиболее известные группы таких лекарственных средств – антидепрессанты, анксиолитики, противосудорожные средства, спазмолитики, миорелаксанты, наркотические средства и др. Прием препаратов указанных групп (при наличии информации о нем) должен быть отражен в форме заключения для возможности адекватной интерпретации результатов исследования [28, 29].

Пациент перед началом обследования должен быть ознакомлен с ходом процедуры. При этом у него должна быть возможность задать вопросы и получить на них ответы, дать устное согласие на проведение исследования.

- Необходимость письменного согласия выходит за рамки настоящих рекомендаций, и специалист, проводящий исследование, должен следовать местной или национальной политике (С1).

В России, в соответствии с пунктом 1 статьи 20 Федерального закона «Об охране здоровья граждан» №323 от 21.11.2011, предоставление информированного добровольного согласия гражданина или его законного представителя на медицинское вмешательство на основании предоставленной медицинским работником в доступной форме полной информации о целях, методах оказания медицинской помощи, связанном с ними риске, возможных вариантах медицинского вмешательства, о его последствиях, а также о предполагаемых результатах оказания медицинской помощи является необходимым предварительным условием медицинского вмешательства. Пункт 7 этой же статьи гласит, что информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство или отказ от него должен содержаться в медицинской документации гражданина и оформляться медицинским работником в виде документа на бумажном носителе, подписанного гражданином или его законным представителем, либо формиро-

ваться медицинским работником в форме электронного документа с использованием одного из вариантов электронной подписи, с подписанием формы гражданином или его законным представителем [30].

3.3. Пальцевое исследование прямой кишки

До введения зонда в прямую кишку необходимо выполнить пальцевое ректальное исследование. Оно необходимо для того, чтобы:

- а) обеспечить первоначальную клиническую оценку структуры, функции и чувствительности мышц тазового дна;
- б) исключить местную патологию и наличие каловых масс в просвете прямой кишки (при наличии фекалий исследователь может рассмотреть вопрос об использовании очистительной клизмы);
- с) проверить понимание пациентом стандартных инструкций, таких как «сжать» и «натужиться».

3.4. Особенности проведения диагностических тестов

3.4.1. Аноректальная манометрия высокого разрешения

В настоящее время разработаны и доступны несколько типов систем для проведения АРМ [31, 32]. Доказательств того, что какая-то одна система имеет преимущества перед другими, нет.

- В идеале манометрические датчики должны регистрировать давление по окружности анального канала, а не только по его длине (C1).
- Рекомендовано использование твердотельных катетеров (C3), но возможно использование и водно-перфузионных (C2).
- Минимальная длина продольной части зонда, на которой производится измерение, должна составлять 6 см (C1).
- Рекомендовано использование тонких и гибких катетеров. Использование жестких катетеров «высокого разрешения» возможно, но не считается обязательным (C1).
- Исследование следует проводить в положении пациента лежа на левом боку (C1), ноги согнуты в тазобедренном суставе, колени приведены к животу.
- Для облегчения установки зонда следует использовать гель без анестетика (C1).
- Основание ректального баллона, прикрепленного к катетеру, должно располагаться на 3–5 см выше верхней границы анального канала, чтобы предотвратить спускание баллона к верхнему краю анального канала во время его раздувания (C1).
- Один из датчиков должен находиться снаружи по отношению к анальному каналу (C1); **рис. 1, см. на цветной вклейке.**

При возникновении боли или дискомфорта зонд следует немедленно извлечь. Если при повторном введении дискомфорт возникает вновь, необходимо провести обследование для выявления причины боли.

3.4.2. Тест на ректальную чувствительность

- Как и при АМВР, исследование проводят в положении пациента на левом боку, ноги согнуты в тазобедренном суставе, колени приведены к животу (C1).
- Для проведения исследования может использоваться катетер с прикрепленным к нему баллоном (C2).
- Емкость баллона должна быть не менее 400 мл, поскольку в исследованиях с участием здоровых добровольцев продемонстрировано, что верхний предел мак-

симально переносимого объема – МПО (maximum tolerated volume) обычно не превышает 350 мл (C2), предпочтительно использовать системы, не содержащие латекс (C1) [33, 34].

- Можно использовать либо непрерывное нагнетание воздуха, либо дискретную (ступенчатую) инсuffляцию баллона (C1) [35], хотя следует отметить, что результаты, полученные каждым из этих методов, не являются взаимозаменяемыми.
- Инсuffляция всегда должна выполняться воздухом (C1).
- При использовании непрерывного нагнетания скорость подачи воздуха должна быть постоянной и составлять от 1 до 5 мл/с, а при дискретном увеличении объема баллона каждая последующая порция воздуха должна составлять 10 мл (C1).

Выбор метода инсuffляции ректального баллона может зависеть от цели исследования чувствительности. Если цель состоит в том, чтобы просто зарегистрировать пороги чувствительности, то медленное (1–5 мл/с) непрерывное нагнетание воздуха в эластичный баллон, зафиксированный на вершине манометрического зонда, является адекватным. Если цель состоит в том, чтобы также оценить сократительную реакцию прямой кишки, то дискретная инсuffляция баллона воздухом может иметь преимущества. В то же время дискретное нагнетание объемов воздуха (по 10 мл) уменьшает точность получаемых данных, поскольку соответствующий порог может быть достигнут при введении не 10 мл, а, допустим, 5 мл. Доказательств преимущества того или иного метода в настоящее время недостаточно, в связи с чем представляется целесообразным проведение сравнительных исследований воспроизводимости и точности данных, получаемых с использованием разных методов инсuffляции баллона в дополнение к опубликованным ранее [36–40].

Кроме того, если целью действительно является определение реакции прямой кишки на растяжение, то лучше использовать не эластичный, а ригидный баллон, прикрепленный к баростату, а не к манометрической системе. Для изучения соотношения ректального давления и объема по отношению к порогам возникновения ощущений баростатическое исследование действительно является «золотым стандартом», однако этот диагностический метод при правильном выполнении занимает не менее часа. Поэтому для удобства использования в клинической практике и сокращения времени исследования использование эластичного баллона для проведения ТРЧ считается достаточным.

3.4.3. Эвакуаторная проба

- ЭП в идеале должна проводиться с использованием гибкого зонда диаметром не более 16 Fr с нелатексным баллоном, прикрепленным к его вершине (C2).
- Исследование проводится в положении пациента на левом боку; при этом баллон рекомендуется заполнить 50 мл теплой воды (C1).

Чтобы продолжить выполнение исследования, пациенту следует перейти в положение сидя, в идеале – в туалет в изолированном помещении или за ширмой [41–43].

- Для оценки параметров эвакуаторной функции аноректальной зоны могут быть использованы альтернативные методы, как, например, рентген-контрастная или магнитно-резонансная дефекография (C1), хотя следует отметить, что диагностическая согласованность между результатами этих методов далека от оптималь-

ной [44]. Детальное сравнение методов оценки эвакуаторной функции аноректальной зоны в ходе обсуждения положений консенсуса не проводилось.

4. Протокол обследования

4.1. Последовательность измерений

- Согласованный стандартизированный протокол для исследования аноректальной функции представлен на рис. 2, и эта схема в целом единодушно одобрена (C1).

Особое внимание следует уделить рекомендуемой продолжительности процедуры и интервалам восстановления между измерениями. Уровни консенсуса, достигнутые для каждого элемента протокола, представлены ниже, в разделе «Описание процедур исследования». Ожидается, что время проведения обследования при помощи АМВР, ТРЧ и ЭП по протоколу МРГАФ составит от 15 до 20 мин. Общее время, необходимое для проведения исследования, включая оценку клинических данных, может отличаться в каждом клиническом случае и зависеть от стандартов диагностического центра.

Кроме того, хотя приведенные временные интервалы и общая длительность исследования являются относительно стандартными, в реальных условиях обследование пациента может занимать больше времени, если учитывать время, необходимое для объяснения пациенту ожидаемых от него действий.

4.2. Описание процедур исследования

4.2.1. Аноректальная манометрия высокого разрешения

При проведении АМВР предполагается выполнение следующих этапов:

1. Этап адаптации к зонду.

- После установки зонда и перед началом проведения обследования должно пройти не менее 3 мин, чтобы тонус анальных сфинктеров вернулся к исходному уровню (C1).

2. Проба с расслаблением.

Эта проба позволяет измерить давление в анальном канале в покое.

- Время измерения должно составлять 60 с (C2).
- Во время записи пациенту следует напомнить о необходимости расслабиться и оставаться неподвижным, чтобы избежать получения искаженных результатов, связанных с физической активностью (C1).

Во время записи этой пробы могут наблюдаться ультрамедленные волны (возникающие с частотой 0,5–2 цикла в минуту).

3. Проба с волевым сокращением.

- Эта проба позволяет зарегистрировать давление, создающееся в анальном канале во время волевого сокращения анальных сфинктеров/тазового дна (C1).
- Стандартным считается выполнение трех попыток максимального волевого сокращения анальных сфинктеров, каждая из которых длится 5 с, при этом между ними должен быть обеспечен интервал в не менее чем 30 с, необходимый для восстановления тонуса мышц; для анализа используется лучшая (по достижению максимального давления в анальном канале) из трех попыток (C1).

4. Проба с длительным волевым сокращением (тест на утомляемость).

Проведение данного измерения предполагает запись давления, которое создается в результате произвольного сокра-



Рис. 2. Схема проведения обследования пациента с использованием функциональных методов оценки аноректальной зоны.

Примечание. Приведенные временные ориентиры отличаются от оригинальных (общая длительность обследования в исходном документе составляет 12 мин), поскольку сумма отрезков времени, необходимых для проведения отдельных этапов обследования, больше, чем приведенная авторами международного консенсуса.

щения анальных сфинктеров, и направлено главным образом на изучение утомляемости наружного сфинктера и мышц тазового дна.

- Стандартом обследования предполагается однократная запись длительного волевого сокращения в течение 30 с с последующим интервалом в 60 с, необходимым для восстановления (C1).

5. Кашлевая проба.

Во время пробы оценивается изменение давления в прямой кишке и анальном канале при кашле, т.е. рефлекторное увеличение давления в анальном сфинктере во время резкого повышения внутрибрюшного/внутрибрюшного давления.

Выполняются две попытки кашля, разделенные интервалом восстановления 30 с. Важно, чтобы обследуемый выполнил одиночный (а не двойной или множественный) кашлевой толчок достаточной силы.

- Для анализа используется лучшая попытка, определяемая как попытка, связанная с наибольшим увеличением давления в прямой кишке (C1).

6. Проба с натуживанием.

Во время пробы производится измерение давления в анальном канале и прямой кишке во время имитации дефекации.

- Предполагается выполнение трех попыток натуживания, каждая из которых длится 15 с (C3), с интервалами в 30 с между попытками, которые необходимы для восстановления сократительной способности мышц.
- При проведении пробы раздувание ректального баллона не считается обязательным (C1).
- В связи с большим количеством ложноположительных результатов, которые связаны с возможностью пациента обеспечить необходимое усилие, а также техниче-

скими факторами [45] для анализа предложено использовать лучшую (определяемую как наиболее адекватную по качественным характеристикам) из трех попыток натуживания (С1).

Следует подчеркнуть, что манометрия (в частности, проба с натуживанием) не является диагностическим тестом, который непосредственно оценивает эвакуаторную функцию, он проводится для оценки изменения ректоанального давления в ответ на имитацию дефекации. Однако эта имитация не в полной мере полноценна: пациент находится в непривычном для этого состояния положении, при этом отсутствует ощущение наполненности ампулы прямой кишки, что может сказываться на адекватности создаваемых усилий. Настоящим консенсусом не предусмотрены альтернативные варианты проведения пробы. Однако использование баллона, наполненного водой (или воздухом), может способствовать лучшей имитации наполнения кишечным содержимым ампулы прямой кишки, что обеспечит более физиологичное проведение пробы [46]. Проведение дополнительной пробы с натуживанием с использованием заполненного воздухом (или водой) ректального баллона после стандартной, соответствующей международному консенсусу, может увеличить диагностическую ценность исследования. Однако очевидные преимущества такого подхода пока что не оценены в хорошо спланированных клинических исследованиях и потому не нашли поддержки экспертов МРГАФ.

Результаты пробы с натуживанием имеют важное значение для диагностики типа функциональных расстройств дефекации, имеющегося у пациента, в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра. Они также могут влиять на выбор консервативного лечения, учитывая разный эффект БОС-терапии, наблюдаемый у пациентов с неадекватной пропульсией и диссинергической дефекацией [47–49]. Однако следует отметить, что для правильной интерпретации данных необходимо совпадение результатов не менее двух из возможных методов: АМВР, тест на выталкивание баллона, дефекография, электромиография тазового дна.

На вариабельность значений, получаемых у одного и того же пациента в разные дни, может влиять целый ряд факторов (в том числе эмоциональное состояние пациента) [50, 51]. Вероятно, с этим же может быть связано и несовпадение результатов разных методов при обследовании одного пациента [44]. Так, АМВР позволяла предсказать отрицательные результаты теста на выталкивание баллона с диагностической точностью не выше 75% [43]. Соответственно, требуются дополнительные исследования, направленные на оценку диагностической эффективности нескольких методов оценки функции мышц тазового дна в плане диагностики функциональных расстройств дефекации [46, 52].

7. Оценка РАИР.

Во время этой пробы оценивается рефлексорный ответ внутреннего анального сфинктера на быстрое увеличение давления в прямой кишке. Нормальный ответ характеризуется снижением давления в анальном канале при наполнении баллона, находящегося в ампуле прямой кишки. Выполняется одно измерение с начальным объемом не менее 30 мл, хотя следует отметить, что выполнить данную пробу может быть затруднительно при больших объемах прямой кишки.

- Соответственно, в случаях, когда подозревается мегаректум, пробу повторяют с большим объемом баллона (С1).

Хотя консенсусом предусмотрена одна «стандартная» попытка проведения этого теста, такой подход не позволит

оценить: амплитуду и длительность рефлекса; несоответствие амплитуды РАИР и объема нагнетаемого воздуха; наличие эпизодов падения анального давления до нулевого уровня, когда РАИР вызван. Эти аспекты могут иметь решающее значение для понимания механизмов анальной инконтиненции, однако количество публикаций по данному вопросу недостаточно, чтобы обосновать включение этих положений в международные рекомендации [53].

4.2.2. Оценка ректальной чувствительности

Оценка ректальной чувствительности:

- Это процедура, которая оценивает чувствительность прямой кишки к растяжению с использованием ректального баллона, который вводится на 3–5 см выше внутренней границы анального канала (С1).
- В ходе исследования регистрируют объемы баллона, при которых пациент отмечает наличие следующих трех порогов ощущений: объем ощущения постоянного наполнения (*first constant sensation volume*); объем позыва на дефекацию (*desire to defecate volume*); МПО (С1).
- Четвертый порог – порог срочного позыва на дефекацию (*sustained urgency volume*) – не является обязательным к определению (С1).

Объем, соответствующий срочному позыву на дефекацию, необходимо оценивать до МПО, хотя в консенсусе это определено недостаточно четко.

Указанные пороги ректальной чувствительности в значительной мере зависят от субъективной интерпретации пациентом его ощущений. Чрезвычайно важным являются регистрация давления в прямой кишке и соотношение пороговых значений объемов и давления с расчетом индекса МПО и коэффициента адаптации, что возможно при оценке **резервуарной функции прямой кишки**, которая заключается в постепенном ступенчатом заполнении ректального баллона воздухом с шагом в 20 мл и интервалом в 20 с или с постепенным наполнением баллона при помощи баростата. Одновременно записывается манометрическая кривая, отражающая изменение давления в прямой кишке соответственно изменению объема вводимого в баллон воздуха. При этом отмечаются пороговые значения объема баллона и давления при возникновении следующих ощущений:

- а) первый порог чувствительности – минимальный объем воздуха, вызывающий у пациента ощущение наполнения;
- б) порог постоянной чувствительности – минимальный объем воздуха, вызывающий постоянное ощущение наполнения;
- в) порог первого позыва на дефекацию;
- г) порог постоянного позыва к дефекации;
- д) МПО.

МПО – это объем, при котором возникают болевые ощущения, служащие сигналом к прекращению исследования. Также регистрируется объем наполнения баллона, который вызывает сократительный ответ кишечной стенки, как маркера сохранной моторной активности толстой кишки, выражающейся в подъеме внутриректального давления после периода адаптации. Результаты оценки сократительного ответа прямой кишки отражены в результатах нескольких исследований, в том числе проведенных в нашей стране [54–58]. Проведение оценки резервуарной функции может увеличить время обследования, что не всегда приемлемо в реальных клинических условиях.

4.2.3. Эвакуаторная проба

- ЭП – это диагностический тест, который на основании определения времени, затраченного пациентом на его выполнение, позволяет оценить способность к эвакуации баллона из прямой кишки (С1).

Результаты ЭП носят качественный характер (удалась или нет), однако длительность проведения пробы также является важной. Хотя верхний предел пороговых значений длительности пока не установлен (возможны варианты от 22 с до 5 мин), он может отражать отклонение от физиологических значений [41, 59, 60]. В соответствии с устоявшейся в России практикой проведение теста прекращается после трех неудачных попыток его выполнения. Это позволяет исключить эмоциональный компонент при выполнении пробы и в то же время качественно подтвердить наличие эвакуаторных нарушений при невозможности выполнить тест в ходе трех попыток.

4.3. Стандартные инструкции для пациентов

- Наличие ясных инструкций для пациента и обратной связи с ним влияет на результаты оценки функции аноректальной зоны, в том числе и при АМВР. Поэтому последовательность и корректное описание команд крайне важны [61].

Следующие положения представлены в качестве примеров того, как наиболее доступно описать компоненты проб. Хотя следует отметить, что существуют культурные различия и что точный язык, используемый для каждой инструкции, не был предметом обсуждения при подготовке консенсуса. Понимание команд пациентами должно оцениваться во время клинического обследования для предотвращения неточных результатов.

- Во время проведения исследования инструкции должны быть даны непосредственно перед проведением каждой пробы (С2).

4.3.1. Аноректальная манометрия высокого разрешения

1. Кратковременное волевое сокращение: «Постарайтесь сжать задний проход как можно сильнее и удерживать усилие в течение 5 с, как будто вы стараетесь не допустить отхождения газов или удержать стул».
2. Длительное волевое сокращение (тест на утомляемость): «Сжимайте так сильно, как только можете, так долго, как можете». Врач, проводящий исследование, должен повторять команду каждые 5 с, например, произнося: «Продолжаем сжимать, продолжаем сжимать».
3. Кашлевая проба: «Пожалуйста, покашляйте один раз». Врач, проводящий обследование, должен продемонстрировать кашель и подчеркнуть, что требуется один (не двойной) кашлевой толчок.
4. ЭП: «Пожалуйста, тужьтесь, как будто вы сидите на унитазе, пытаясь опорожниться».

4.3.2. Оценка чувствительности аноректальной зоны

«Я собираюсь немного надуть баллон. Пожалуйста, дайте мне знать, когда вы почувствуете стойкое ощущение наличия содержимого в кишке» (первый объем постоянного ощущения), «когда вы почувствуете позыв на стул» (объем позыва на дефекацию) и «когда вы уже не можете терпеть и вам нужно, чтобы я остановился» (МПО).

4.3.3. Эвакуаторная проба

«Попробуйте вытолкнуть баллон, как будто вы пытаетесь опорожниться».

4.4. Измерения

Рекомендуется использование сочетания качественных и количественных характеристик для описания результатов с определениями и единицами, приведенными в **таблице**.

4.5. Описание нормы

В настоящем, первом пересмотре рекомендаций решено отказаться от рекомендаций по использованию конкретных нормативных величин из-за того, что на данном этапе для определения границ диапазона нормальных значений в исследованиях использовались разные протоколы обследования и оборудование различных производителей. Однако описание норм было в течение значительного времени предметом обсуждения при подготовке соглашения.

Были согласованы следующие рекомендации:

- если нормальные значения основаны на опубликованных данных, настройка оборудования и процедура должны быть идентичны описанной в упомянутой рукописи (С1);
- а также
- если нормальные значения основаны на локальном исследовании с участием здоровых добровольцев, следует учитывать следующие факторы, которые могут сказаться на результатах: пол (С1), акушерский анамнез (С2) и возраст (С2).

4.6. Лондонская классификация нарушений функции аноректальной зоны

Группой экспертов МРГАФ принято решение взять за основу классификации нарушений моторики аноректальной зоны те же принципы, которые используются для классификации нарушений моторики пищевода (Чикагская классификация) [43]. Последняя претерпела уже три основных пересмотра, однако для текущей работы МРГАФ пока приняла ту же схему, что была в первой версии Чикагской классификации.

Была разработана следующая классификация (Лондонская классификация) для описания результатов АМВР, ЭП и оценки чувствительности аноректальной зоны. Из-за многокомпонентного характера исследования аноректальной функции оно разделено на четыре части, и одно исследование может иметь результат, связанный с более чем одной частью классификации:

- Часть 1: нарушение РАИР (**рис. 3, см. на цветной вклейке**).
- Часть 2: нарушения тонуса и сократительной способности мышц ануса (**рис. 3, см. на цветной вклейке**).
- Часть 3: нарушение аноректальной координации (**рис. 4, см. на цветной вклейке**).
- Часть 4: расстройство ректальной чувствительности (**рис. 4, см. на цветной вклейке**).

Аналогично Чикагской классификации [64] все выявленные в ходе обследования нарушения решено классифицировать по следующему принципу:

- выраженные нарушения – это паттерн, который никогда не наблюдается у здоровых лиц и, вероятно, представляет собой нарушения функции аноректальной зоны, лежащие в основе симптомов;
- умеренные нарушения моторики представляют собой паттерн, который может наблюдаться как у больных, так и у здоровых лиц, и могут представлять собой нарушения функции, которые являются причиной возникновения симптомов;
- пограничные (сомнительные) результаты – это манометрический паттерн, который наблюдается у пациен-

Рекомендуемые измерения для АМВР, ЭП и ТРЧ

Вид исследования	Проба/тест	Параметр	Определение	Тип измерения (качественный/количественный)	Единицы измерения	Уровень консенсуса
АМВР	Проба с расслаблением	Давление анального покоя	Среднее максимальное давление, измеренное по всей длине анального канала за 60 с	Количественный	мм рт. ст.	C1
		Ультрамедленные волны	Наличие колебаний давления внутри анального канала, происходящих с частотой 1–2 в минуту	Качественный	нет	C1
	Проба с волевым сокращением	Давление в анальном канале при волевом сокращении	Максимальный градиент давления в анальном канале при волевом сокращении в течение 5 с	Количественный	мм рт. ст.	C2
	Проба с длительным волевым сокращением	Время утомляемости при волевом сокращении	Продолжительность времени, в течение которого обследуемый может обеспечить удержание давления в анальном канале на величину более 50% от максимального прироста в течение 30 с	Количественный	с	C1
	Проба с натуживанием	Изменение давления в прямой кишке во время натуживания	Максимальное изменение давления, зарегистрированное в прямой кишке при натуживании	Количественный	мм рт. ст.	C1
		Изменение давления в анальном канале во время натуживания	Максимальное изменение давления, зарегистрированное в анальном канале во время натуживания	Количественный	мм рт. ст.	C1
	Кашлевая проба	Давление в прямой кишке во время кашлевого толчка	Максимальное давление, зарегистрированное в прямой кишке во время кашлевого толчка	Количественный	мм рт. ст.	C1
		Давление в анальном канале при кашле	Максимальное давление, зарегистрированное в анальном канале во время кашлевого толчка	Количественный	мм рт. ст.	C1
	РАИР	РАИР	Рефлекторное снижение максимального анального давления в ответ на быстрое растяжение прямой кишки	Качественный	Да/нет ¹	C1
	ЭП	Время изгнания баллона	Время, затрачиваемое на изгнание ректального баллона (в секундах)	Количественный	с ²	C1
ТРЧ	Объемы баллона, при которых пациент отмечает наличие ощущений ³	Объем ощущения постоянного наполнения	Минимальный объем баллона, при котором пациент ощущает наличие содержимого в кишке	Количественный	мл	C1
		Объем позыва на дефекацию	Объем баллона, при котором возникает позыв к дефекации	Количественный	мл	C1
		МПО	Объем баллона, при котором пациент отмечает наличие срочного позыва к дефекации	Количественный	мл	C1

¹Объем, при котором развивается РАИР, должен быть задокументирован; ²наличие или отсутствие позыва на дефекацию тоже должно быть задокументировано; ³объем баллона, провоцирующий срочный позыв на дефекацию, не является обязательным.

тов с симптомами нарушения функции аноректальной зоны, но также может наблюдаться и у здоровых лиц, убедительных данных о взаимосвязи нарушений функции и клинических проявлений не получено.

Следует отметить, что результаты двух функциональных тестов, описанных в согласованном протоколе обследования (кашлевая проба и проба с длительным волевым сокращением), хотя и описаны в протоколе, не являются частью диагностической классификации. Рабочая группа по подготовке консенсуса признает широкое использование этих исследований, но не считает необходимым их использование в классификации нарушений в настоящее время.

В целях достижения единообразия Лондонская классификация нарушений моторики вводит некоторые ключевые определения для описания находок: «гипер-/гипотензия» – для описания давления в анальном канале в покое; «снижение сократимости» – для описания волевого сокращения; «пропульсия» – зарегистрированная способность генерации адекватного повышения ректального давления в прямой кишке во время теста с натуживанием; «выталкивание (экспульсия)» – способность вытолкнуть ректальный баллон во время ЭП (пробы на выталкивание баллона); «диссинергия» – невозможность координированной работы мышечного аппарата аноректальной зоны (расслабление анальных сфинктеров при натуживании); и «(гипо-/гипер-) чувствительность» – чтобы описать результаты пробы на ректальную чувствительность.

5. Обсуждение

Имеющиеся у пациентов симптомы являются субъективным отражением объективной реальности (нарушений функции/патофизиологических изменений), т.е. ощущения могут не в полной мере отражать наличие нарушений моторики [34, 63]. Исследование аноректальной функции следует рассматривать как необходимый компонент, позволяющий выявить патофизиологические механизмы формирования симптомов, и на основании этой информации спланировать патогенетически обоснованную и более совершенную лечебную тактику [45]. Рекомендации МРГАФ по выполнению функциональных проб и интерпретации данных АРМ, определения ректальной чувствительности и теста с выталкиванием баллона являются важным шагом вперед в области этих исследований. В частности, впервые на основании достигнутого соглашения приведены стандартные алгоритмы оценки функции аноректальной зоны, в том числе при использовании метода МВР. Несмотря на то, что специфических алгоритмов для АМВР предложено мало, международная группа экспертов рассматривает представленный консенсус как необходимый переходный этап к технологии АМВР.

В статье представлена Лондонская классификация нарушений моторики аноректальной зоны на основе объективных физиологических измерений. Клиническая значимость полученных результатов определяется иерархическим разделением полученных результатов на:

- а) выраженные нарушения, которые никогда не наблюдаются у здоровых лиц;
- б) умеренные нарушения, которые могут рассматриваться как патология у пациентов с наличием симптомов, но которые могут также являться случайной находкой у здоровых лиц;
- в) сомнительные результаты, которые могут быть патологическими, но требуют подтверждения с помощью дополнительного обследования.

Российской медицинской школой всегда предполагался приоритет клинических данных над любыми диагностическими находками. Поэтому любой диагностический тест является вторичным для подтверждения диагноза. В любом случае мы должны исходить из жалоб и анамнеза, в то время как функциональные тесты позволяют нам понять более тонкие аспекты патогенеза.

Выбранная модель оценки нарушений функции аналогична Чикагской классификации нарушений моторики пищевода и Лионской классификации гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [62, 63]. Члены рабочей группы надеются, что принятие единых алгоритмов обследования позволит обеспечить прогресс в исследовании функции аноректальной зоны, так же как это произошло в области верхних отделов желудочно-кишечного тракта [64, 65]. Универсальный алгоритм проведения функциональных проб при исследовании моторики аноректальной зоны повысит качество исследований, где бы они ни применялись, облегчит интерпретацию результатов, обеспечит возможность многоцентровых исследований и научной обоснованности использования тех или иных диагностических тестов. Новая структура обеспечивает общий язык для описания результатов исследования аноректальной функции и должна рассматриваться как дополнение к уже существующим классификациям функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, в частности Римским критериям [66].

В разделе функциональных расстройств аноректальной зоны Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) представлены ключевые аспекты диагностики заболеваний на основе комбинации симптомов и физиологических данных, однако в настоящее время в Римских критериях IV пересмотра практически отсутствуют рекомендации о том, как описать отклонения от нормальных результатов. Протокол МРГАФ и Лондонская классификация обеспечивают стандартную номенклатуру для описания изменений в нарушении сенсорной и моторной функции аноректальной зоны. Рабочая группа предлагает использовать аналогичные рамки определений при разработке будущих версий Римских критериев и дополнить разделы недержания кишечного содержимого и запоры/расстройства эвакуации классификацией в соответствии с физиологическими фенотипами. Учитывая результаты последних исследований, которые предполагают, что ответ на лечение отличается в зависимости от основных причин недержания кала и запора, четкое определение фенотипов заболевания может помочь клиническому выбору стратегии лечения [49, 67].

5.1. Ограничения

МРГАФ признает наличие у консенсуса ряда недостатков. Они связаны со значительной вариабельностью подходов к оценке функций аноректальной зоны, сложившихся в практике разных центров; недостатком данных, которые бы обосновывали различия в подходах в оценке функций, с относительно недавним внедрением метода АМВР; тем, что подавляющее большинство рекомендаций отражает скорее мнения экспертов и не основано на систематическом анализе данных, полученных в соответствии с принципами доказательной медицины. Поэтому следует помнить, что то, что может не укладываться в привычные и обозначенные определения нормы, не обязательно является патологией. По мере поступления новых данных положения классификации будут уточняться. Тем не менее члены рабочей группы полагают, что дальнейшее совершенствование практики может начаться только с общей отправной точки, как раз и представленной в настоящей публикации – использования положений консенсуса и классификации.

Консенсус описывает только три простых исследования функций аноректальной зоны. Однако и запирательная, и эвакуаторная функции аноректальной зоны обеспечиваются несколькими механизмами. Соответственно, приведенные функциональные пробы с определением чувствительности и выталкивания баллона обычно рассматриваются как скрининговые, которые проще выполнить до проведения углубленного обследования, дополненного другими исследованиями. Если при проведении скрининговых обследований будут выявлены отклонения от нормы, то для подтверждения наличия патологии и принятия решения о дальнейшей тактике ведения пациента может потребоваться дополнительное обследование структуры или функции тазового дна с включением методов эндоанального ультразвукового исследования, рентгеноконтрастной или магнитно-резонансной дефекографии и др. [68, 69]. Помощь этих методов может потребоваться в особенности в тех случаях, когда полученные результаты будут соответствовать «пограничным» в соответствии с Лондонской классификацией. Члены рабочей группы отдельно подчеркивают, что в отношении результатов указанных методов оценки эвакуаторной функции продемонстрировано значительное несоответствие [44]. Несмотря на то, что дефекография (или магнитно-резонансная дефекография) может лучше продемонстрировать анатомические, чем функциональные причины нарушения эвакуации, тест с выталкиванием баллона пока является единственным методом, обладающим достоверной возможностью прогнозировать ответ на БОС-терапию [67].

В Лондонской классификации рабочая группа не стала рекомендовать референсные значения нормы. Это связано с тем, что данные, опубликованные к настоящему времени, получены в немногочисленных группах, неоднородных по составу, с использованием различного оборудования и разных алгоритмов обследования. В связи с этим отдано предпочтение описанию результатов в соответствии с верхними и нижними пределами «нормы». Эксперты международной группы подчеркивают, что женский пол, пожилой возраст и деторождение являются факторами, которые существенно изменяют моторику и чувствительность прямой кишки и анального канала, и выбор диапазонов «нормальных значений» в будущем, вероятно, отразит это. По мере накопления фактических данных будут сформированы диапазоны нормальных значений, которые будут отличаться у людей разного пола, возраста – так же, как это сделано в отношении минеральной плотности костной ткани, или для некоторых параметров биохимического исследования крови [70].

Наконец, хотя целью этой группы была стандартизация методики АМВР, все текущие рекомендации могут быть использованы и при проведении традиционной АРМ. Разработка единых подходов к обоим методикам была принципиальным выбором рабочей группы в силу того, что в начале работы эксперты располагали лишь небольшим объемом доказательной базы о том, что АМВР обладает рядом преимуществ перед традиционным методом. Однако результаты недавно опубликованных исследований продемонстрировали более высокую диагностическую точность метода АМВР [71, 72]. Кроме того, описаны новые функциональные тесты, которые при подтверждении эффективности могут быть включены в следующие пересмотры настоящей классификации [73]. Такие предположения сделаны по аналогии с оценкой функции пищевода. Важно подчеркнуть, что опубликование Чикагской классификации функциональных нарушений пищевода на основании МВР на этапе «перехода от исследовательской к клинической практике» сыграло важную роль в распространении метода, увеличении коли-

чества информации и быстрого накопления новых данных [74]. В итоге доказано, что МВР имеет более высокую межисследовательскую согласованность и увеличивает диагностическую точность и клиническую значимость для оценки нарушений моторики [64, 75].

5.2. Направление будущих исследований

В целом достигнут превосходный уровень согласия; однако несколько пунктов не смогли достичь консенсуса в 90%. Это выдвинуло на первый план ряд проблем, требующих дальнейшего изучения:

- А. Влияние программного обеспечения/оборудования АМВР на получаемые результаты (экстраполирование данных, полученных в отношении МВР, позволяет предполагать, что это может быть важно).
- Б. Оценка межисследовательской согласованности данных, получаемых при использовании АМВР с пространственно-временным представлением результатов.
- В. Оценка практической значимости существующих и перспективных тестов для диагностики нарушений функций аноректальной зоны и выбора лечебной тактики.

Например, доказательная база о важности проведения тестов на утомляемость и кашлевой пробы в качестве маркера нарушений какой-либо специфической функции аноректальной зоны практически отсутствует. В то же время многие члены рабочей группы считают проведение кашлевой пробы необходимым для подтверждения более тяжелого фенотипа анальной гипоконтрактильности [76]. Кроме того, некоторые особенности функционирования мышц тазового дна (например, кратковременные расслабления анального сфинктера) до настоящего времени не учитываются при проведении обследования пациента в связи с тем, что периодичность этих явлений невысока, а убедительных данных о том, что их вариабельность может иметь клиническую значимость, нет.

Представляется необходимым проведение дополнительных исследований высокого качества по оценке диагностической точности метода АМВР.

- Г. Требуется повторная оценка некоторых используемых в настоящее время тестов, описывающих аноректальную координацию. В частности, качественное описание диссинергии по критериям S. Rao [77] имеет давнюю историю и успешно применяется также при проведении АМВР [70, 78]; тем не менее последние данные поставили под сомнение полезность количественных параметров (например, градиента давления) из-за значительного совпадения результатов АМВР у пациентов с диссинергией и у здоровых добровольцев [51]. Определения и клиническая значимость АМВР в этой области обсуждались в ходе очных встреч экспертов, однако в настоящее время решено продолжить изучение этих вопросов.

6. Заключение

Протокол МРГАФ, включающий АМВР, оценку чувствительности аноректальной зоны и ЭП, вместе с Лондонской классификацией аноректальных расстройств обеспечивает необходимую основу для широкого круга специалистов, выполняющих и интерпретирующих результаты оценки аноректальной функции. Ожидается, что эти рекомендации будут развиваться по мере накопления данных по использованию этой технологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Carrington EV, Heinrich H, Knowles CH, et al; All members of the International Anorectal Physiology Working Group. The international anorectal physiology working group (IAPWG) recommendations: Standardized testing protocol and the London classification for disorders of anorectal function. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(1):e13679. doi: 10.1111/nmo.13679
- Шельгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Морозов С.В. и др. Аноректальная манометрия высокого разрешения. Рекомендации по русскоязычной терминологии на основе междисциплинарного консенсуса. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;174(2):55-64 [Shelygin YuA, Fomenko OYu, Morozov SV, et al. High resolution anorectal manometry. Recommendations on Russian-language terminology based on interdisciplinary consensus. *Exp Clin Gastroenterol.* 2020;174(2):55-64 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-55-64
- Whitehead WE, Wald A, Diamant NE, et al. Functional disorders of the anus and rectum. *Gut.* 1999;45(Suppl.2):II55-II59. doi: 10.1136/gut.45.2008.ii55
- Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. *Gastroenterol.* 2019;156:254-72.e11. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.063
- National Center for Health Statistics. Centers for disease control and prevention. <https://www.cdc.gov/nchs/ahcd/index.htm>
- Carrington EV, Heinrich H, Knowles CH, et al. Methods of anorectal manometry vary widely in clinical practice: Results from an international survey. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(8):e13016. doi: 10.1111/nmo.13016
- <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines/shared-decision-making>
- Пилипенко В.И., Теплюк Д.А., Шаховская А.К., Исаков В.А. Нормальные значения параметров аноректальной манометрии высокого разрешения у здоровых женщин: оценка влияния возраста и деторождения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014;7(107):55-8 [Pilipenko VI, Teplyuk DA, Shakhovskaya AK, Isakov VA. Normative values for high-resolution anorectal manometry in a healthy women: effect of age and maternity. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2014;7(107):55-8 (In Russ.)]. [https://cyberleninka.ru/article/n/normalnye-znacheniya-parametrov-anorektalnoy-manometrii-vysokogo-razresheniya-u-zdorovyh-zhenschin-otsenka-vliyaniya-vozrasta-i](https://cyberleninka.ru/article/n/normalnye-znacheniya-parametrov-anorektalnoy-manometrii-vysokogo-razresheniya-u-zdorovyh-zhenshin-otsenka-vliyaniya-vozrasta-i)
- Парфенов А.И., Карлов А.В., Индейкина Л.Х., Мясникова Е.М. Методика проведения и клиническое значение аноректальной манометрии при заболеваниях кишечника. Методические рекомендации. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2015 [Parfenov AI, Karlov AV, Indeykina LH, Mjasnikova EM. Examination technique and clinical utility of anorectal manometry in bowel disorders. Methodical recommendations. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2015 (In Russ.)].
- Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение исследования двигательной функции пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2013;23(5):4-14 [Trukhmanov AS, Storonova OA, Ivashkin VT. Clinical value of motor function of digestive system investigation: past, present and future. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2013;23(5):4-14 (In Russ.)]. <http://old-gastro-j.ru/article/521-klinicheskoe-znachenie-issledovaniya-dvigatelnoy-funktsii-pishevaritelnoy-sistemyi-proshloe-nas/show/full/>
- Фоменко О.Ю., Шельгин Ю.А., Попов А.А. и др. Нарушение функции опорожнения у пациенток с пролапсом гениталий. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2018;18(5): 67-72 [Fomenko OYu, Shelygin YuA, Popov AA, et al. Rectal evacuatory dysfunction in patients with genital prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2018;18(5):67-72 (In Russ.)]. doi: 10.17116/rosakush20181805167
- Фоменко О.Ю., Шельгин Ю.А., Порядин Г.В. и др. Функциональное состояние мышц тазового дна у пациентов с синдромом обструктивной дефекации. *Колопроктология.* 2017;2(60):55-61 [Fomenko OYu, Shelygin YuA, Poryadin GV, et al. Functional state of the pelvic floor muscles in patients with the pelvic prolapse. *Coloproctology.* 2017;2(60):55-61 (In Russ.)]. https://www.ruproctology.com/jour/article/view/306?locale=ru_RU
- Фоменко О.Ю., Шельгин Ю.А., Попов А.А. и др. Пролапс гениталий и обструктивная дефекация. Взгляд с позиций функциональной диагностики. *Медицинский алфавит.* 2017;3(1):39-44 [Fomenko OYu, Shelygin YA, Popov AA, et al. Genital prolapse and obstructive defecation from point of view of functional diagnostics. *Medical Alphabet.* 2017;1(3):39-45 (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29358679>
- Пименова Е.С., Фоменко О.Ю., Морозов Д.А., Старостина И.Е. Первый опыт применения аноректальной манометрии у детей. *Рос. вестн. детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2016;6(4):20-7 [Pimenova ES, Fomenko OYu, Morozov DA, Starostina IE. The first experience of anorectal manometry in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2016;6(4):20-7 (In Russ.)]. <https://www.rps-journal.ru/jour/article/view/287/288>
- Шельгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Титов А.Ю. и др. Сфинктерометрические показатели в анальном канале в норме. *Колопроктология.* 2016;2(56):32-6 [Shelygin YA, Fomenko OYu, Titov AY, et al. Sphincteroplasty indicators in the anal canal normal. *Coloproctology.* 2016;2(56):32-6 (In Russ.)]. doi: 10.33878/2073-7556-2016-0-2-32-36
- Шельгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Веселов В.В. и др. Нормативные показатели давления в анальном канале при неперфузионной манометрии. *Колопроктология.* 2015;3(53):4-9 [Shelygin YA, Fomenko OYu, Titov AY, et al. Normal values of anal sphincter pressure measured with non-perfusion water sphincterometer. *Coloproctology.* 2015;3(53):4-9 (In Russ.)]. doi: 10.33878/2073-7556-2016-0-2-32-36
- Шельгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Титов А.Ю. и др. Нормативные показатели давления в анальном канале при сфинктерометрии на приборах S4402 MSM и WPM Solar GI. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016;8(132):46-50 [Shelygin YA, Fomenko OYu, Titov AY, et al. Normal measurements of pressure in anal canal during sphincterometry on s4402 MSM and WPM Solar GI devices. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2016;8(132):46-50 (In Russ.)].
- Carrington EV, Brokjaer A, Craven H, et al. Traditional measures of normal anal sphincter function using high-resolution anorectal manometry (HRAM) in 115 healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(5):625-35. doi: 10.1111/nmo.12307
- Lee HJ, Jung KW, Han S, et al. Normal values for high-resolution anorectal manometry/topography in a healthy Korean population and the effects of gender and body mass index. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:529-37. doi: 10.1111/nmo.12297
- Vollebregt PF, Rasijsch AM, Pares D, et al. Functional anal canal length measurement using high-resolution anorectal manometry to investigate anal sphincter dysfunction in patients with fecal incontinence or constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31:e13532. doi: 10.1111/nmo.13532
- Rasijsch AMP, Withers M, Burke JM, et al. High-resolution anorectal manometry: A comparison of solid-state and water-perfused catheters. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29:e13591. doi: 10.1111/nmo.13124
- Gosling J, Plumb A, Taylor SA, et al. High-resolution anal manometry: Repeatability, validation, and comparison with conventional manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31:e13124. doi: 10.1111/nmo.13591
- Wickramasinghe DP, Perera CS, Senanayake H, Samarasekera DN. Three-Dimensional Anorectal Manometry Findings in Primigravida. *Dig Dis Sci.* 2015;60:3764-70. doi: 10.1007/s10620-015-3784-8
- Coss-Adame E, Rao SS, Valetin J, et al. Accuracy and Reproducibility of High-definition Anorectal Manometry and Pressure Topography Analyses in Healthy Subjects. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1143-50.e1141. doi: 10.1016/j.cgh.2014.12.034
- Oblizajek NR, Gandhi S, Sharma M, et al. Anorectal pressures measured with high-resolution manometry in healthy people-Normal values and asymptomatic pelvic floor dysfunction. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31:e13597. doi: 10.1111/nmo.13597
- Shelygin YuA, Fomenko OYu, Morozov SV, et al. Interdisciplinary consensus on Russian-language terminology of anorectal sphincterometry and profilometry. *Therapeutic Archive.* 2020;92(8):128-35. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000766

27. Фоменко О.Ю., Ачкасов С.И., Титов А.Ю. и др. Современные возможности улучшения функционального состояния запирающего аппарата у пациентов с наличием превентивных стом. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;5:77-83 [Fomenko OYu, Achkasov SI, Titov AYU, et al. Modern possibilities of improving the functional state of the locking device in patients with the presence of preventive stomas. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;5:77-83 (In Russ.)].
28. Абдулхаков С.Р., Багненко С.Ф., Бордин Д.С. и др. Проект рекомендаций. Манометрия пищевода высокого разрешения, единый протокол заключения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;3:91-3 [Abdulhakov SR, Bagnenko SF, Bordin D, et al. Draft of recommendations. High resolution esophageal manometry common protocol of conclusion. *Dokazatel'naya gastroenterologiya* 2018;3:91-3 (In Russ.)]. doi: 10.17116/dokgastro2018703191
29. Абдулхаков С.Р., Багненко С.Ф., Бордин Д.С. и др. Манометрия пищевода высокого разрешения в Российской Федерации. Резолюция экспертного совета и единый протокол заключения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;158(10):4-9 [Abdulhakov SR, Bagnenko SF, Bordin D. High Resolution Esophageal Manometry In Russian Federation. Expert Consensus And Agreed Protocol Of Conclusion. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;158(10):4-9 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-4-9
30. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ (последняя редакция) [Federal law "On the basics of public health protection in the Russian Federation" dated 21.11.2011 N323-FZ (In Russ.)] http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/
31. Dinning PG, Carrington EV, Scott SM. The use of colonic and anorectal high-resolution manometry and its place in clinical work and in research. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:1693-708. doi: 10.1111/nmo.12632
32. Lee TH, Bharucha AE. How to perform and interpret a high-resolution anorectal manometry test. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22:46-59. doi: 10.5056/jnm15168
33. Jameson JS, Chia YW, Kamm MA, et al. Effect of age, sex and parity on anorectal function. *Br J Surg*. 1994;81:1689-92. doi: 10.1002/bjs.1800811143
34. Townsend DC, Carrington EV, Grossi U, et al. Pathophysiology of fecal incontinence differs between men and women: a case-matched study in 200 patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28:1580-8. doi: 10.1111/nmo.12858
35. Sloots CE, Felt-Bersma RJ, Cuesta MA, et al. Rectal visceral sensitivity in healthy volunteers: influences of gender, age and methods. *Neurogastroenterol Motil*. 2000;12:361-8. doi: 10.1046/j.1365-2982.2000.00210.x
36. Lembo T, Munakata J, Mertz H, et al. Evidence for the hypersensitivity of lumbar splanchnic afferents in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1994;107(6):1686-96. doi: 10.1016/0016-5085(94)90809-5
37. Hammer HF, Phillips SF, Camilleri M, Hanson RB. Rectal tone, distensibility, and perception: reproducibility and response to different distensions. *Am J Physiol*. 1998;274(3):G584-G590. doi: 10.1152/ajpgi.1998.274.3.G584
38. Harraf F, Schmulson M, Saba L, et al. Subtypes of constipation predominant irritable bowel syndrome based on rectal perception. *Gut*. 1998;43(3):388-94. doi: 10.1136/gut.43.3.388
39. Sabaté JM, Gorbachev C, Flourie B, et al. Cholecystokinin octapeptide increases rectal sensitivity to pain in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil*. 2002;14(6):689-95. doi: 10.1046/j.1365-2982.2002.00370.x
40. Ng C, Malcolm A, Hansen R, Kellow JE. Distension technique influences the relationship between colonic and rectal hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18(3):206-10. doi: 10.1111/j.1365-2982.2005.00746.x
41. Chiarioni G, Kim SM, Vantini I, Whitehead WE. Validation of the balloon evacuation test: reproducibility and agreement with findings from anorectal manometry and electromyography. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:2049-54. doi: 10.1016/j.cgh.2014.03.013
42. Mazor Y, Prott G, Jones M, et al. Anorectal physiology in health: A randomized trial to determine the optimum catheter for the balloon expulsion test. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31:e13552. doi: 10.1111/nmo.13552
43. Ratnapalli S, Bharucha AE, Harvey D, Zinsmeister AR. Comparison of rectal balloon expulsion test in seated and left lateral positions. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25:e813-e820. doi: 10.1111/nmo.12208
44. Palit S, Thin N, Knowles CH, et al. Diagnostic disagreement between tests of evacuatory function: a prospective study of 100 constipated patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(10):1589-98. doi: 10.1111/nmo.12859
45. Carrington EV, Scott SM, Bharucha A, et al. Expert consensus document: Advances in the evaluation of anorectal function. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(5):309-23. doi: 10.1038/nrgastro.2018.27
46. Фоменко О.Ю. Механизмы нарушения эвакуаторной и удерживающей функции при заболеваниях прямой кишки и направления патогенетически обоснованной диагностики и терапии. Дис. ... д.м.н. М., 2018 [Fomenko OYu. Mechanisms of violation of evacuation and retention functions in diseases of the rectum and directions of pathogenetically based diagnosis and therapy. Moscow, 2018 (In Russ.)]. <https://dlib.rsl.ru/viewer/01008713973#?page=1>
47. Фоменко О.Ю., Шельгин Ю.А., Попов А.А. и др. Нарушение функции опорожнения прямой кишки у пациенток с пролапсом гениталий. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2018;18(5):67-72 [Fomenko OYu, Shelygin YA, Popov AA, et al. Rectal evacuatory dysfunction in patients with genital prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(5):67-72 (In Russ.)]. doi: 10.17116/roshakush20181805167
48. Фоменко О.Ю., Козлов В.А., Алешин Д.В. и др. Консервативная реабилитация пациентов старших возрастных групп с нарушением опорожнения кишечника на фоне пролапса тазовых органов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;165(5):111-20 [Fomenko OYu, Kozlov VA, Aleshin DV, et al. Conservative rehabilitation of patients of older age groups with impaired bowel emptying on the background of pelvic organ prolapse. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;165(5):111-20 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-111-1208
49. Horrocks EJ, Chadi SA, Stevens NJ, et al. Factors Associated With Efficacy of Percutaneous Tibial Nerve Stimulation for Fecal Incontinence, Based on Post-Hoc Analysis of Data From a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(12):1915-21.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.032
50. Rao SS, Mudipalli RS, Stessman M, Zimmerman B. Investigation of the utility of colorectal function tests and Rome II criteria in dyssynergic defecation (Anismus). *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16(5):589-96. doi: 10.1111/j.1365-2982.2004.00526.x
51. Grossi U, Carrington EV, Bharucha AE, et al. Diagnostic accuracy study of anorectal manometry for diagnosis of dyssynergic defecation. *Gut*. 2016;65(3):447-55. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308835
52. Головенко А.О., Фоменко О.Ю., Егорова Д.В., Белоус С.С. Терапия по принципу «биологической обратной связи» в лечении хронического запора. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;139(3):99-105 [Golovenko AO, Fomenko OYu, Egorova DV, Belous SS. Biofeedback therapy for treatment of chronic constipation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;139(3):99-105 (In Russ.)]. <https://www.nogr.org/jour/article/view/674/669>
53. Фоменко О.Ю., Подмаренкова Л.Ф., Титов А.Ю. и др. Роль изменений параметров ректоанального ингибиторного рефлекса в патогенезе анальной инконтиненции. *Колопроктология*. 2012;41(3):20-8 [Fomenko OYu, Podmarenkova LF, Titov AJU, et al. The role of changes in the parameters of the rectoanal inhibitory reflex in the pathogenesis of anal incontinence. *Coloproctology*. 2012;41(3):20-8 (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18943665>
54. Алешин Д.В., Ачкасов С.И., Жученко А.П. и др. Клинико-функциональные критерии идиопатического мегаректум. *Колопроктология*. 2012;39(1):11-8 [Aleshin DV, Achkasov SI, Zhuchenko AP, et al. Clinical and functional criteria for idiopathic megarectum. *Coloproctology*. 2012;39(1):11-8 (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17697219>
55. Akervall S, Fasth S, Nordgren S, et al. Rectal reservoir and sensory function studied by graded isobaric distension in normal man. *Gut*. 1989;30(4):496-502. doi: 10.1136/gut.30.4.496
56. Andrews C, Bharucha AE, Seide B, Zinsmeister AR. Rectal sensorimotor dysfunction in women with fecal incontinence. *Am J Physiol*

- Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292(1):G282-9. doi: 10.1152/ajpgi.00176.2006
57. Read NW, Timms JM, Barfield LJ, et al. Impairment of defecation in young women with severe constipation. *Gastroenterology.* 1986;90(1):53-60. doi: 10.1016/0016-5085(86)90074-0
 58. Kwan CL, Mikula K, Diamant NE, Davis KD. The relationship between rectal pain, unpleasantness, and urge to defecate in normal subjects. *Pain.* 2002;97(1-2):53-63. doi: 10.1016/s0304-3959(01)00490-0
 59. Rao SS, Azpiroz F, Diamant N, et al. Minimum standards of anorectal manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2002;14(5):553-9. doi: 10.1046/j.1365-2982.2002.00352.x
 60. Chedid V, Vijayvargiya P, Halawi H, et al. Audit of the diagnosis of rectal evacuation disorders in chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(1):e13510. doi: 10.1111/nmo.13510
 61. Heinrich H, Fruehauf H, Sauter M, et al. The effect of standard compared to enhanced instruction and verbal feedback on anorectal manometry measurements. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(3):230-e163. doi: 10.1111/nmo.12038
 62. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(2):160-74. doi: 10.1111/nmo.12477
 63. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351-62. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722
 64. Carlson DA, Ravi K, Kahrilas PJ, et al. Diagnosis of Esophageal Motility Disorders: Esophageal Pressure Topography vs. Conventional Line Tracing. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(7):967-78. doi: 10.1038/ajg.2015.159
 65. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(3):61-88 [Ivashkin VT, Mayev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on Clinical Use of High-Resolution Manometry in Diagnosis of Esophageal Disorders. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(3):61-88 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88
 66. Rao SS, Bharucha AE, Chiarioni G, et al. Functional Anorectal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):P1430-1442.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.009
 67. Chiarioni G, Salandini L, Whitehead WE. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. *Gastroenterology.* 2005;129(1):86-97. doi: 10.1053/j.gastro.2005.05.015
 68. Heinrich H, Sauter M, Fox M, et al. Assessment of Obstructive Defecation by High-Resolution Anorectal Manometry Compared With Magnetic Resonance Defecography. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(7):1310-17.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2015.01.017
 69. Prichard DO, Lee T, Parthasarathy G, et al. High-resolution Anorectal Manometry for Identifying Defecatory Disorders and Rectal Structural Abnormalities in Women. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(3):412-20. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.154
 70. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9(8):1137-41. doi: 10.1002/jbmr.5650090802
 71. Carrington EV, Knowles CH, Grossi U, Scott SM. High-resolution Anorectal Manometry Measures Are More Accurate Than Conventional Measures in Detecting Anal Hypocontractility in Women With Fecal Incontinence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(3):477-85.e9. doi: 10.1016/j.cgh.2018.06.037
 72. Sauter M, Heinrich H, Fox M, et al. Toward more accurate measurements of anorectal motor and sensory function in routine clinical practice: validation of high-resolution anorectal manometry and Rapid Barostat Bag measurements of rectal function. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(5):685-95. doi: 10.1111/nmo.12317
 73. Seo M, Joo S, Jung KW, et al. New Metrics in High-Resolution and High-Definition Anorectal Manometry. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(12):57. doi: 10.1007/s11894-018-0662-5
 74. Fox MR, Bredenoord AJ. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut.* 2008;57(3):405-23. doi: 10.1136/gut.2007.127993
 75. Roman S, Huot L, Zerbib F, et al. High-Resolution Manometry Improves the Diagnosis of Esophageal Motility Disorders in Patients With Dysphagia: A Randomized Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2016;111(3):372-80. doi: 10.1038/ajg.2016.1
 76. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2003;138(1):W1-W12. doi: 10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00012-w1
 77. Rao SS. Dyssynergic defecation. *Gastroenterol Clin North Am.* 2001;30(1):97-114. doi: 10.1016/s0889-8553(05)70169-2
 78. Ratuapli SK, Bharucha AE, Noelting J, et al. Phenotypic identification and classification of functional defecatory disorders using high-resolution anorectal manometry. *Gastroenterology.* 2013;144(2):314-322.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.049

Поступила 03.11.2020

Аутоиммунитет и аутовоспаление в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний

Н.П. Шилкина¹, И.В. Масина¹, И.В. Дряженкова², А.А. Виноградов¹, И.Е. Юнонин¹

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

²ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" г. Ярославль», Ярославль, Россия

Резюме

Ревматические болезни относятся к группе иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ), в патогенезе которых имеют значение как аутоиммунные, так и аутовоспалительные процессы.

Цель. Представить гетерогенный патогенез развития воспаления при ИВЗ.

Материалы и методы. Обследованы 260 больных с ИВЗ: 242 – с системными аутоиммунными заболеваниями: 65 – системной красной волчанкой, 50 – системной склеродермией, 127 – системными васкулитами (СВ) и 18 лиц с аутовоспалительными заболеваниями: 8 – болезнью Бехчета, 2 – периодической болезнью, 5 – семейной холодовой крапивницей, 2 – идиопатическим лобулярным панникулитом и 1 – рецидивирующим полихондритом. Проведено исследование комплемента, антигена фактора фон Виллебранда (ФВ:АГ), антиядерных антител, антител к нативной ДНК, антиэндотелиальных антител, антител к топоизомеразе I (анти-Scl-70), антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), антикардиолипидных антител – аКЛ (аКЛ IgG и аКЛ IgM), криоглобулинов, СОЭ, С-реактивного белка.

Результаты. Аутоиммунные заболевания (АВЗ) характеризовались синтезом широкого спектра антител: основными серологическими маркерами при скрининге следует считать антиядерные антитела (у 75%). Практически у больных всех групп имела место гипоккомplementемия со снижением С3- и С4-комплемента. При системной красной волчанке серологическим маркером являются антитела к нативной ДНК (у 71%), при системной склеродермии – aScl-70 (у 17%), АНЦА-ассоциированных СВ-АНЦА (у 94%), аКЛ (у 14%). При гранулематозе Вегенера АНЦА определены у 94% больных в активной стадии, отмечена корреляция АНЦА с индексом клинической активности васкулита. В остальных группах больных СВ АНЦА выделялись в единичных случаях. Криоглобулины отмечены у всех пациентов с криоглобулинемическим васкулитом. аКЛ IgG и аКЛ IgM являлись маркерами антифосфолипидного синдрома. Антиэндотелиальные антитела имели значительный спектр колебаний. Высокие показатели ФВ:АГ отмечены при всех указанных нозологических формах, особенно при гранулематозе Вегенера и геморрагическом васкулите. Среди лабораторных тестов активности процесса наиболее значимыми следует считать определение СОЭ, С-реактивного белка и ФВ:АГ, который также считается маркером поражения сосудистой стенки. Даются этапы диагностического поиска, клиническая характеристика и изменения лабораторных показателей у больных АВЗ.

Заключение. Выделение из группы ИВЗ больных АВЗ служит показанием для генетического исследования этого контингента с апробацией использования для их лечения биологической терапии.

Ключевые слова: иммуновоспалительные заболевания, аутовоспалительные заболевания, болезнь Бехчета, рецидивирующий полихондрит, серологические маркеры.

Для цитирования: Шилкина Н.П., Масина И.В., Дряженкова И.В. и др. Аутоиммунитет и аутовоспаление в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (12): 120–125. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200442

Autoimmunity and autoinflammation in pathogenesis of immunoinflammatory diseases

N.P. Shilkina¹, I.V. Masina¹, I.V. Dryazhenkova², A.A. Vinogradov¹, I.E. Yunonin¹

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

²Clinical Hospital "RZD-Medicine", Yaroslavl, Russia

Rheumatic diseases relate to the group of the immunoinflammatory diseases (IID), in pathogenesis of which have a value both autoimmune and autoinflammatory processes.

Aim. To present the heterogeneous pathogenesis of inflammation in IID.

Materials and methods. It is inspected 260 patients (pts) with IID: 242 pts with systemic autoimmune diseases (SAD): 65 systemic lupus erythematosus, 50 systemic sclerosis, 127 systemic vasculitides (SV) and 18 patients with autoinflammatory diseases (AID): 8 Behcet's disease, 2 periodic disease, 5 familial cold fever, 2 idiopathic lobular panniculitis and 1 relapsing polychondritis. Is carried out a study of complement, antigen of von Willebrand factor (FW:AG), antinuclear antibodies, antibodies to DNA, anti-endothelial antibodies, antibodies to topoisoмеразе I (anti-Scl-70), antineutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA), anticardiolipin antibodies (aCL IgG and aCL IgM), cryoglobulins, VS, CRP.

Results. SAD were characterized by the synthesis of wide antibodies spectrum. As the basic serological marker at the screening it follows to consider antinuclear antibodies (75%). Practically in all groups it took place hypocomplementemia with reduction of C3 and C4 complement. With systemic lupus erythematosus are revealed antibodies to DNA (71%), with ANCA-associated SV-ANCA (94%), aCL (14%); with SSD – aScl-70 (17%). At Wegener granulomatosis ANCA are determined in 94% patients in the active stage. It is noted correlation ANCA with the index of the clinical activity of vasculitis. In the remaining SV groups ANCA were separated in the single cases. Cryoglobulins are noted in all patients with cryoglobulinemic vasculitis. aCL IgG and aCL IgM were the markers of antiphospholipid syndrome. Anti-endothelial antibodies had significant oscillation spectrum. High indices FW:AG are noted with all above nosologic forms indicated, especially with Wegener granulomatosis and vasculitis hemorrhagic. Among the laboratory tests of inflammatory activity should be considered the determination of VS, CRP and FW:AG, which is also considered the marker of vascular wall defeat. Is given clinical characteristic and changes in the laboratory indices at AID.

Conclusion. Isolation from the group IID of patients with AID serves as indication for a genetic study of this contingent with the approval of use for their treatment of biological therapy. Isolation from the group SAD patients with AID serves as indication for a genetic study of this contingent with the approval of use for their treatment of biological therapy.

Keywords: immunoinflammatory diseases, autoinflammatory diseases, Behcet's disease, relapsing polychondritis, serological markers of autoimmune rheumatic diseases.

For citation: Shilkina N.P., Masina I.V., Dryazhenkova I.V., et al. Autoimmunity and autoinflammation in pathogenesis of immunoinflammatory diseases. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (12): 120–125. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200442

АВЗ – аутовоспалительное заболевание
 АИЗ – аутоиммунное заболевание
 аКЛ – антикардиолипидное антитело
 АНА – антинуклеарное антитело
 АНЦА – антинейтрофильное цитоплазматическое антитело
 ББ – болезнь Бехчета
 ГрВ – гранулематоз Вегенера
 ИВЗ – иммуновоспалительное заболевание
 МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

РФ – ревматоидный фактор
 СВ – системный васкулит
 СРБ – С-реактивный белок
 ССЛ – семейная средиземноморская лихорадка
 ФВ:АГ – фактора фон Виллебранда антиген
 Ig – иммуноглобулин
 IL – интерлейкин
 TNF- α – фактор некроза опухоли α

В настоящее время ревматические болезни рассматриваются как иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ), которые в зависимости от преобладающих механизмов активации иммунитета подразделяются на аутоиммунные заболевания (АИЗ) и аутовоспалительные заболевания (АВЗ). Патогенез АИЗ связан с антигениндуцированным синтезом антител или активацией Т-лимфоцитов. Из группы ИВЗ выделены АВЗ – генетически детерминированные заболевания, в основе которых лежит нарушение регуляции механизмов воспаления [1, 2].

АВЗ включает целый ряд заболеваний, прежде всего моногенные периодические лихорадки, в том числе семейную средиземноморскую лихорадку (ССЛ) или периодическую болезнь, криопиринассоциированные синдромы типа семейной холодовой крапивницы, а также немонагенных (мультифакторальных) заболеваний типа болезни Бехчета (ББ) и др. [1, 2]. АВЗ относятся к наследственным состояниям, связанным с мутацией определенного гена. В основном болезни данного профиля диагностируют педиатры, хотя ревматологи могут встречать их и в более старших возрастных группах. АВЗ характеризуются наличием периодических приступов лихорадки и клинической симптоматики, напоминающей инфекционный процесс или ревматические заболевания, но ни инфекционного агента, ни иммунодефицита, ни высоких титров каких-либо антител, характерных для АИЗ, не определяется. Возвратные эпизоды системного воспалительного процесса помимо лихорадки проявляются асептическим воспалением серозных оболочек, суставов, миндалин, кожных покровов, слизистых оболочек [2–4].

В основе патогенеза АВЗ лежат активация врожденного иммунитета и развитие системного асептического воспаления, связанного с избыточным превращением неактивной формы интерлейкина (IL)-1 β в активную форму [5]. Предполагается, что гиперпродукция провоспалительного цитокина IL-1 β во многом определяет «перекрест» между аутоиммунитетом и аутовоспалением, характерный для многих ИВЗ [1, 6].

Данное сообщение касается в основном изучения патогенеза у больных АИЗ и трудностей дифференциальной диагностики АВЗ.

Цель исследования – представить гетерогенный патогенез развития воспаления при иммунных воспалительных заболеваниях.

Сведения об авторах:

Масина Ирина Вячеславовна – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО ЯГМУ. ORCID: 0000-0002-6753-8054

Дряженкова Ирина Валентиновна – д.м.н., глав. врач ЧУЗ «КБ "РЖД-Медицина" г. Ярославль»

Виноградов Алексей Алексеевич – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЯГМУ

Юнонин Игорь Евгеньевич – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЯГМУ. ORCID: 0000-0002-0515-4362

Материалы и методы

Обследованы 260 больных с ИВЗ: 242 – с системными аутоиммунными ревматическими заболеваниями (АИЗ): 65 – системной красной волчанкой, 50 – системной склеродермией, 127 больных системными васкулитами (СВ): 15 – узелковым полиартериитом, 20 – облитерирующим тромбангиитом, 31 – неспецифическим аortoартериитом, 30 – геморрагическим васкулитом, 24 – гранулематозом Вегенера (ГрВ), 7 – криоглобулинемическим васкулитом и 18 – АВЗ: 8 – ББ, 2 – периодической болезнью, 5 – семейной холодовой крапивницей, 2 – идиопатическим лобулярным паникулитом и 1 – рецидивирующим полихондритом.

Проведено исследование комплемента. Уровень антиэндотелиальных антител определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (К.В. Саложин и соавт., 1995). Твердофазный иммуноферментный анализ использован и для определения антинуклеарных антител (АНА), антител к ДНК, антител к топоизомеразе I (анти-Scl-70), антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), антикардиолипидных антител (аКЛ) изотипов IgG и IgM, криоглобулинов, концентрации антигена фактора фон Виллебранда (ФВ:АГ) и С-реактивного белка (СРБ).

Результаты и обсуждение

АИЗ характеризовались синтезом широкого спектра антител: основными серологическими маркерами при скрининге следует считать АНА (у 75%). Практически у больных всех групп имела место гипоккомплементемия со снижением С3- и С4-комплемента. При системной красной волчанке выявлены антитела к ДНК (у 71%), при АНЦА-ассоциированных СВ-АНЦА (у 94%), аКЛ (у 14%); системной склеродермии – aScl-70 (у 17%), ГрВ АНЦА определены у 94% больных в активной стадии, отмечена корреляция АНЦА с индексом клинической активности васкулита ($r=0,64$; $p<0,01$). В остальных группах больных СВ АНЦА выделялись в единичных случаях. Криоглобулины отмечены у всех 7 больных криоглобулинемическим васкулитом. аКЛ IgG и аКЛ IgM являлись маркерами вторичного антифосфолипидного синдрома. Антиэндотелиальные антитела имели значительный спектр колебаний: от 47% при узелковом полиартериите до 6% больных при облитерирующем тромбангиите. Высокие показатели ФВ:АГ отмечены при всех указанных нозологических формах, особенно при ГрВ и геморрагическом васкулите (у 61 и 46% больных соответственно). Среди лабораторных тестов активности процесса наиболее значимыми следует считать определение СОЭ,

Контактная информация:

Шилкина Наталья Петровна – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЯГМУ. Тел.: +7(4852)30-02-10; +7(4852)44-54-04; e-mail: shilkin39@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3982-7588

СРБ и ФВ:АГ, который также определяется как маркер поражения сосудистой стенки.

ББ относится к группе СВ, которая имеет этнические особенности (М35.2. по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10). В нашей стране классическими стали работы З.С. Алекберовой по диагностике и лечению этой болезни Великого шелкового пути [7, 8]. Болезнь/синдром Бехчета представляет собой СВ сосудов различного типа и калибра, затрагивающий кожу, слизистые оболочки, суставы, глаза, артерии, вены, центральную нервную систему («нейро-Бехчет») и желудочно-кишечный тракт [9]. И ранее ревматологи обращали внимание, что это заболевание по течению несколько отличалось от типичных васкулитных синдромов, хотя описывали и так называемый «васкуло-Бехчет» [9], но чаще всего его проявлением считалось поражение венозного русла, преимущественно в виде тромбоза глубоких вен.

Под наблюдением находились 8 больных ББ, мужчин молодого возраста, 5 из которых с Северного Кавказа, имели место типичные диагностические критерии ББ [10]: афтозный стоматит (100%), язвы в области гениталий (50%), поражения глаз (75%) и кожи (37%). Эпизоды лихорадки отмечены у всех, причем в 3 случаях она достигала 38,5°C. Указанные серологические маркеры, типичные для АИЗ, для больных ББ нехарактерны, что, конечно, всегда обращало на себя внимание. У всех пациентов в период обострения повышены СОЭ и СРБ. У 4 больных сделан генетический анализ с определением генетического маркера ББ – HLA-B51, который оказался положительным.

В лечении использовали глюкокортикостероиды, включая пульс-терапию, с постоянной поддерживающей терапией в небольших дозах, иммуносупрессанты с назначением циклоспорина А, у 3 больных с пануевитом после консультации профессора З.С. Алекберовой, что помогло избежать развития слепоты. Генно-инженерные биологические препараты в виде ингибитора фактора некроза опухоли α (TNF- α) инфликсимаба применялись в 1 случае с положительным эффектом.

Апробация использования для лечения ББ ингибиторов TNF- α – инфликсимаба и адалимумаба представлена в работе С.О. Салугиной и соавт. [2]. Выявленное при ББ повышение IL-17 открывает перспективы использования препарата секукиумаб – моноклональных антител к IL-17 [11].

У 2 мужчин диагностирована периодическая болезнь, или средиземноморская лихорадка, которая соответствовала существующим в настоящее время критериям [2, 12]. У одного из них, осетина по национальности, заболевание началось в возрасте 10 лет и характеризовалось стереотипными приступами лихорадки в течение 2–3 дней, распространенным перитонитом и моноартритом правого коленного сустава; 5 раз оперирован по поводу болей в животе, включая аппендэктомию и холецистэктомию. У 2-го больного, армянина по национальности, начало болезни относилось к 7-летнему возрасту, проявлялось приступами лихорадки, полисерозита с вовлечением брюшины, плевры, перикарда и моноартритом левого голеностопного сустава с выраженной экссудацией. Оперирован 7 раз. У обоих больных во время приступов повышены острофазовые маркеры (СОЭ, СРБ), увеличения лейкоцитов не отмечалось. Через 15 и 17 лет больные умерли от хронической болезни почек, осложненной хронической почечной недостаточностью.

Обследованы 5 больных, направленных на консультацию дерматологами для исключения АИЗ с диагнозом «холодовая крапивница». Больны с детства. Двое из них заболели после переезда из теплого климата в более холодный. Реци-

дивировали высыпания на коже уртикарного характера в холодное время года, в связи с чем в течение нескольких лет 4 человека не ходили в школу, занимались дома. Трое больных не могли употреблять холодную пищу. Обращали на себя внимание невысокие титры широкого спектра антител или их отсутствие, отрицательные пробы на все бытовые, эпидермальные, пыльцевые и пищевые аллергены, нормальные цифры криоглобулинов, а также постоянно высокие показатели IgE – до 1015–1946 МЕ/мл. Эффекта от широкого спектра антиаллергических препаратов не имелось. Глюкокортикостероиды не назначались.

Двое больных направлены на консультацию в Москву для проведения молекулярно-генетического анализа и назначения терапии, если будут выявлены показания, биологически активными препаратами.

В настоящее время эти случаи относятся к группе АВЗ типа криопиринассоциированных периодических синдромов: семейная холодная крапивница криопиринассоциированная – FCU (Familial Cold Urticaria) [13].

У 2 больных диагностирован идиопатический лобулярный панникулит (панникулит Вебера–Крисчена, М35.6 по МКБ-10). Заболевание характеризовалось рецидивирующей лихорадкой, болями в суставах и мышцах, появлением узлов в подкожно-жировой клетчатке. Диагноз поставлен с использованием алгоритма, предложенного О.Н. Егоровой и соавт. [14]. При исследовании биоптата кожи и подкожно-жировой клетчатки выявлены: лейко-лимфоцитарная инфильтрация, единичные многоядерные клетки, очаги некроза и пролиферация липоцитов. Вероятными иницирующими факторами можно считать в одном случае хирургическое вмешательство, в другом – курсы «сухого голодания», используемые для снижения массы тела при ожирении.

Значительные трудности возникли при диагностике заболевания у больного С. (1960 год рождения, армянин). Случай опубликован нами ранее [15]. При поступлении в стационар он предъявлял жалобы на лихорадку с периодическими подъемами температуры до 38,5–39,0°C, похудение за 2 мес на 5 кг, снижение аппетита, потливость в ночное время, общую слабость. Болен около 6 мес. Направлен в стационар для обследования с диагнозом «лихорадка неясного генеза».

Этапы диагностического поиска состояли из исключения инфекционного заболевания с определением широкого спектра возможных возбудителей, туберкулеза, инфекционного эндокардита – результаты отрицательные. Затем предполагалось наличие септического состояния в связи с выраженной лейкоемической реакцией крови миелоидного типа и наличием токсигенной зернистости нейтрофилов в периферической крови и костном мозге.

Гемокультура, взятая до назначения антибиотиков, и последующие трехкратные посевы крови, а также толстая капля наличия возбудителя не выявили. Первичный очаг также не определен. Анализ крови на прокальцитонин отрицательный. Проводилась дифференциальная диагностика с паранеопластическим синдромом всеми доступными клиническими, функциональными и лучевыми методами исследования с негативным результатом. Выраженные изменения при 3 повторных пункциях костного мозга послужили поводом для обследования на наличие заболевания крови, прежде всего миеломной болезни, но полученные данные позволили трактовать изменения только как реактивные.

При стерильной пункции в миелоидном ростке обнаружены недифференцированные бласты – 3,4%, промиелоциты – 8,2%, миелоциты – 16,0%, метамиелоциты – 20,0%, палочкоядерные нейтрофилы – 15,0%, сегментоядерные нейтрофилы – 10,2%. Обращало на себя внимание

и увеличение числа плазматических элементов до 10,4%, затем имел место рост плазматических клеток до 15,0%. Среди них встречались двух- и трехъядерные клетки, обнаруживались и небольшие их скопления. Заключение: картина костного мозга больше соответствует реактивному его состоянию, однако, учитывая некоторые морфологические особенности плазматических клеток, нельзя исключить очаговую форму миеломы. Тот случай, когда материал взят не из опухолевого узла.

Выполнено иммунологическое исследование крови, в котором получены высокие значения IgE 1014,5 МЕ/мл (при норме ниже 100 МЕ/мл), незначительное повышение IgA до 4,97 г/л (норма до 4,0 г/л) и РФ до 21,5 U/L (при норме ниже 15 U/L). АНА отрицательные. АНЦА: к миелопероксидазе IgG 13,42 отн. ед./мл (норма ниже 20), антитела к протеиназе-3 IgG 0,37 отн. ед./мл (норма ниже 20). Не определяли антитела к коллагену II.

Больному назначена антибактериальная и дезинтоксикационная терапия. Состояние его не улучшилось, сохранялись лихорадка до 39,0°C, боли в нижних конечностях, выраженная общая слабость, плохой аппетит. СОЭ увеличилась до 75 мм/ч, СРБ – до 133 мг/л. К терапии подключен левофлоксацин 500 мг внутривенно в день. Эффекта от проводимой терапии не зафиксировано. При этом на прием нестероидных противовоспалительных препаратов наблюдалось снижение температуры, иногда до нормальных значений, но с последующим быстрым подъемом.

На 23-й день пребывания в стационаре у пациента появились резкие боли в области ушных раковин, левая ушная раковина увеличилась в размере, появилась выраженная гиперемия, за исключением мочки уха. На следующий день аналогичные явления развились со стороны правого уха, наблюдались отек и гиперемия в области переносицы, отек, гиперемия и боль при движении в области голеностопных суставов, боли в коленных суставах.

Пациенту выставлен диагноз: рецидивирующий полихондрит с поражением хрящей ушных раковин, носа, реактивным артритом голеностопных и коленных суставов, лейкоидной реакцией миелоидного типа (класс XIII. М.94.1 МКБ-10) [16, 17].

Больному назначен преднизолон, начиная с дозы 60 мг внутривенно с последующим снижением и поддерживающей терапией. Состояние значительно улучшилось: температура снизилась до нормы. Гиперемия и боли в области ушных раковин уменьшились, отмечались регрессия суставного синдрома, уменьшение размеров печени и селезенки, положительная динамика со стороны крови со снижением СОЭ до 50 мм/ч, однако СРБ держался на высоких цифрах (130 мг/л).

Таким образом, в результате длительного и сложного диагностического поиска с использованием современных методов инструментальной и лабораторной диагностики, наблюдая за динамикой симптомов, эффектом от проводимой терапии, сделан вывод, что ведущим в патогенезе является аутовоспалительный процесс. Отсутствие повышения аутоантител у данного пациента и клинические проявления позволяют предположить, что данный случай можно отнести к группе АВЗ, вероятно, генетически обусловленных.

Рекомендованы исследование цитокинового профиля, в частности IL-1, антител к коллагену II типа и проведение молекулярно-генетического исследования в лаборатории Москвы, где диагноз подтвержден.

В настоящее время нередко на консультацию к ревматологам направляют больных, которые достаточно полно обследованы для исключения инфекционных, гематологических, опухолевых и других заболеваний, но диагноз остается

неясным, так как сохраняются лихорадка, поражения слизистых оболочек, суставов, центральной нервной системы и других органов, при этом серологические маркеры не реагируют, а такие показатели воспаления, как СОЭ и СРБ, резко повышаются. Диагноз при направлении формулируется как «системное заболевание», АИЗ или «ревматическое заболевание» неясной этиологии. Пациенты получают антибиотики в высоких дозировках, как правило, без эффекта. Выделение группы АВЗ позволяет несколько по-другому трактовать указанную симптоматику, используя новые серологические и генетические маркеры, и определять подходы к лекарственной терапии [1, 13, 18].

Описано более 25 различных АВЗ [4]. Российский опыт диагностики АВЗ у 101 больного в возрасте от 6,5 мес до 60 лет с длительностью заболевания от 1 мес до 44 лет представлен в исследовании С.О. Салугиной и соавт. из ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» [2]. Авторы дали клиничко-генетическую характеристику указанного контингента больных. Лечение пациентов на протяжении всего периода болезни представляло большие сложности и носило симптоматический характер. Некоторые из них получали ингибиторы IL-1 (канакинумаб).

В обзорной статье Н.А. Мухина и соавт. [19] АВЗ определяются как гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний, характеризующихся беспричинно повторяющимися обострениями воспалительного процесса вследствие генетически детерминированных нарушений врожденного иммунитета и сопровождающихся бесконтрольной гиперсекрецией IL-1β.

С.О. Салугина и соавт. считают, что АВЗ являются «диагнозом исключения» [2, 13]. Следует исключить инфекционные заболевания, неопластические процессы, воспалительные ревматические заболевания, воспалительные заболевания кишечника, иммунодефициты. Авторы предложили алгоритм диагностики АВЗ и определяют их как гетерогенную группу редких генетических заболеваний, которые характеризуются эпизодами лихорадки в сочетании с кожными высыпаниями, мышечно-скелетными, неврологическими и другими проявлениями. Для этих состояний характерно наличие острофазового воспалительного ответа: повышение СОЭ, уровня СРБ, сывороточного амилоида А-SSA и отсутствие аутоантител и специфических аутореактивных клеток. Важным практическим выводом из проведенного исследования остается тот факт, что повышение уровня острофазовых маркеров в крови в течение заболевания является облигатным признаком для постановки диагноза АВЗ [13]. Полученные нами данные полностью подтверждают указанный вывод.

В то же время следует обратить внимание и на повышение содержания IgE у ряда исследуемых нами больных с отрицательными пробами на наличие широкого спектра аллергенов. В МКБ-10 в классе III «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» указан синдром гипериммуноглобулина E (IgE), код D82.4, но, по данным литературы, этот синдром чаще всего сопровождается гиперэозинофилией [20], что отсутствовало в наших наблюдениях. Безусловно, требуются дальнейшие серологические и генетические исследования данного феномена.

Среди АВЗ выделяются болезни, имеющие наследственную моногенную природу и мультифакториальные заболевания с полигенным характером наследования предрасположенности [13].

Классификация АВЗ на основании их патогенеза и критерии активности освещены в работе Н.А. Мухина и соавт. [19].

Одними из основных эффекторных клеток аутовоспалительных реакций являются нейтрофилы, которые способны уничтожить патоген с помощью такого механизма, как фагоцитоз. Во то же время описан новый путь активации нейтрофилов, сопряженный с их гибелью, – нетоз, развитие которого могут вызвать провоспалительные медиаторы, такие как TNF- α , IL-8 и др. Клетки, вступившие в нетоз, не поглощаются фагоцитами и запускают механизм активации воспаления [19, 21].

Современные представления о ББ приведены в клиническом разборе С.В. Моисеева и соавт. [22]. Семейная агрегация (повторные случаи заболевания в семьях пробандов) рассматривается как аргумент в пользу генетической природы ББ. Родственники пробанда с рецидивирующим афтозным стоматитом должны быть включены в группу риска по ББ [23].

В 2018 г. рабочая группа EULAR с привлечением в качестве экспертов врачей различных специальностей провела обновление имеющихся рекомендаций болезни/синдрома Бехчета. Представлены 5 принципов и 10 рекомендаций по ведению больных [9, 24]. Даны рекомендации по кожно-слизистым проявлениям, поражениям глаз, изолированному переднему увеиту, острому тромбозу глубоких вен, поражениям артерий, желудочно-кишечного тракта, включая рефрактерное/тяжелое поражение желудочно-кишечного тракта, поражение нервной системы и суставов. Сделана попытка стандартизировать подходы к ведению пациентов с ББ, хотя до настоящего времени продолжается обсуждение вопросов терминологии: «болезнь Бехчета» или «синдром Бехчета». Подчеркивается, что новые рекомендации особенно актуальны для случаев ББ, требующих взаимодействия врачей различных специальностей.

Термин «семейные периодические лихорадки» включает периодическую болезнь и так называемые криопиринопатии, к которым относится и семейная холодовая крапивница. Все эти заболевания характеризуются беспричинно повторяющимися приступами лихорадки в сочетании с воспалением кожи, серозных оболочек и суставов. В обзоре В.В. Рамеева и соавт. представлены современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения периодической болезни с использова-

нием канакинумаба – человеческих моноклональных IgG1 антител к IL-1 [12].

Значительный контингент больных с панникулитами обследован О.Н. Егоровой и соавт. из ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» [14] с изучением генетических аспектов этой патологии [25].

В обзорной статье Н.Н. Кузьминой и соавт. [26] представлены варианты классификации, патогенетические особенности и клиническая характеристика АВЗ в педиатрической практике.

В настоящее время показано [19], что аутовоспалительные реакции играют роль в патогенезе таких заболеваний, как подагра, серонегативные спондилоартропатии, воспалительные заболевания кишечника, интерстициальные болезни легких.

Заключение

Данное исследование имеет цель привлечь внимание к новой терминологии и трактовкам диагностики и лечения ИВЗ. Биомаркеры могут быть использованы в качестве «терапевтических мишеней» для генно-инженерных биологических препаратов – моноклональных антител и гибридных белковых молекул при АИЗ.

Полученные данные позволяют подтвердить мнение С.О. Салугиной и соавт. [13], что облигатным признаком для постановки диагноза АВЗ можно считать повышение уровня острофазовых маркеров в крови в течение заболевания.

Выделение группы АВЗ служит показанием для генетического исследования и определения цитокинового профиля этого контингента больных с апробацией использования для их лечения биологической терапии.

Такие пациенты нуждаются в мультидисциплинарном подходе, и, учитывая, что ранняя диагностика АВЗ является ключом к их успешному лечению, наиболее важной представляется осведомленность врачей первичного звена об этих редких заболеваниях.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
2. Салугина С.О., Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н. и др. Аутовоспалительные заболевания в ревматологии – российский опыт. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):271-80 [Salugina SO, Fedorov ES, Kuzmina NN, et al. Autoinflammatory diseases in rheumatology: Russian experience. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):271-80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-271-280
3. Рамеев В.В., Козловская Л.В. Аутовоспалительные заболевания: общее понятие, механизмы развития, клиническая картина, подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(2):49-63 [Rameev VV, Kozlovskaya LV. Autoinflammatory diseases: general idea, development mechanisms, clinical present. *Nephrology*. 2012;16(2):49-63 (In Russ.)]. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-2-49-63
4. Щербина А.Ю. Аутовоспалительные заболевания – взгляд иммунолога. *Совр. ревматология*. 2015;1:48-54 [Shcherbina AYU. Autoinflammatory diseases: An immunologist's view. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology J*. 2015;1:48-54 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-48-54
5. Goldbach-Mansky R, Kastner DL. Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implication for common illnesses. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1141-51. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.0161
6. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013;39:1003-18. doi:10.1016/j.immuni.2013.11.010
7. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(1):52-8 [Alekberova ZS. Behcet's disease (a lecture). *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):52-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1202
8. Алекберова З.С., Овчаров П.С., Лисицына Т.А. и др. Болезнь Бехчета: внутрисердечный тромбоз (описание двух наблюдений и обзор литературы). *Терапевтический архив*. 2017;89(5):79-82 [Alekberova ZS, Ovcharov PS, Lisitsyna TA, et al. Behcet's disease: Intracardiac thrombosis (a description of two cases and a review of literature). *Therapeutic Archive*. 2017;89(5):79-82 (In Russ.)]. doi: 10.14412/terarkh20178964-20
9. Лисицына Т.А., Алекберова З.С., Голоева Р.Г. Новые рекомендации по ведению пациентов с болезнью/синдромом Бехчета (EULAR, 2018). *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):133-41 [Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG. New guidelines for the management of patients with Behcet's disease/syndrome (EULAR,

- 2018). *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):133-41 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2019-133-141
10. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008 Dec;67(12):1656-62. doi: 10.1136/ard.2007.080432
 11. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86 [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
 12. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Чегаева Т.В. и др. Современные представления о периодической болезни и клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Клин. фармакология и терапия*. 2018;27(2):18-26 [Rameev VV, Kozlovskaya LV, Tchegaeva TV, et al. Familial Mediterranean fever: current concepts, diagnosis and treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;27(2):18-26 (In Russ.)).]
 13. Салугина С.О., Федоров Е.С., Агафонова Е.М. Моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):125-32 [Salugina SO, Fedorov ES, Agafonova EM. Monogenic auto-inflammatory diseases in children and adults: what a rheumatologist should know. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):125-32 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2019-125-132
 14. Егорова О.Н., Белов Б.С., Глухова С.И., Раденска-Лоповок С.Г. Идиопатический лобулярный панникулит в ревматологической практике: собственные данные. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):339-45 [Egorova ON, Belov BS, Glukhova SI, Radenska-Lopovok SG. Idiopathic lobular panniculitis in rheumatology practice: the authors' own data. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):339-45 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2018-339-345
 15. Шилкина Н.П., Масина И.В., Осипова С.Ю., Клоков А.В. Рецидивирующий полихондрит в практике ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):253-6 [Shilkina NP, Masina IV, Osipova SY, Klovok AV. Relapsing polychondritis in rheumatology practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):253-6 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2018-253-256
 16. Черняк В.И., Савельев А.И., Пагромов А.П. и др. Рецидивирующий полихондрит. *Клиническая медицина*. 2014;11:22-8 [Chernyak VI, Savel'ev AI, Pogromov AP, et al. Relapsing polychondritis. *Clinical Medicine*. 2014; 11: 22-8 (In Russ.)).]
 17. Kawai H, Nakajima A. Images in clinical medicine. Red puffy ears. *N Engl J Med*. 2010;362:928. doi: 10.1056/NEJMicm0901800
 18. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):324-38 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Current approaches to the laboratory diagnosis of rheumatic diseases: role of molecular and cellular biomarkers. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):324-38 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2016-324-338
 19. Мухин Н.А., Богданова М.В., Рамеев В.В., Козловская А.В. Аутовоспалительные заболевания и поражение почек. *Терапевтический архив*. 2017;89(6):4-20 [Mukhin NA, Bogdanova MV, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Autoinflammatory diseases and kidney involvement. *Therapeutic Archive*. 2017;89(6):4-20 (In Russ.)). doi: 10.14412/terarkh20178964-20
 20. Freeman AF, Holland SM. Clinical manifestations, etiology and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes. *Pediatr Res*. 2009;65:32-7. doi: 10.1203/PDR.0b013e31819dc8c5
 21. Papayannopoulos V, Zychlinsky A. NETs: a new strategy for using old weapons. *Trends Immunol*. 2009;30(11):513-21. doi: 10.1016/j.it.2009/07.011
 22. Моисеев С.В., Буланов Н.М., Каровайкина Е.А. и др. Современные представления о болезни Бехчета. *Клин. фармакология и терапия*. 2018;27(3):58-66. [Moiseev S.V., Bulanov N.M., Karovaykina E.A. et al. Contemporary concepts about Behcet's disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;27(3):58-66 (In Russ.))]
 23. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета: этнос и семейная агрегация. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):244-6 [Alekbberova ZS. Behcet's disease: ethnos and familial aggregation. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):244-6 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2016-244-246
 24. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:808-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225
 25. Крылов М.Ю., Егорова О.Н., Белов Б.С. Генетические аспекты панникулитов в Российской популяции (пилотное исследование). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):553-6 [Krylov MY, Egorova ON, Belov BS. Genetic aspects of panniculitis in a Russian population : a pilot study. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):553-6 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2016-553-556
 26. Кузьмина Н.Н., Федоров Е.С., Мовсисян Г.Р., Салугина С.О. Аутовоспалительные заболевания – современный взгляд на проблему. *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(1):63-75 [Kuzmina NN, Fedorov ES, Movsisyan GR, Salugina SO. Auto-inflammatory diseases – modern view on the problem. *Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):63-75 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2009-144

Поступила 24.06.2019

Взаимосвязь болезни Шегрена, системной склеродермии и злокачественных онкогематологических заболеваний

В.И. Васильев¹, Б.Д. Чальцев², В.Р. Городецкий², С.Г. Пальшина², Н.С. Шорникова², Л.П. Ананьева², И.В. Гайдук³, Н.В. Кокосадзе⁴, Н.А. Пробатова⁴, А.И. Павловская⁴, Е.Б. Родионова⁵, Т.Н. Сафонова⁶, А.А. Балабина⁷

¹Клиника МЕДСИ, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ООО «Лечебный центр», Москва, Россия;

⁶ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия;

⁷ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Несмотря на большое количество опубликованных исследований по изучению системной склеродермии (ССД), высокий риск развития лимфом при данном заболевании, связь их развития с определенными субтипами ССД и специфическими склеродермическими аутоантителами до настоящего времени дискутируется в литературе.

Цель. Предоставить демографическую, клиническую, лабораторную и иммунологическую характеристику группы пациентов с сочетанием болезни Шегрена (БШ) и ССД и диагностированными онкогематологическими заболеваниями; охарактеризовать морфологические/иммуноморфологические варианты и течение неходжкинских лимфом (НХЛ), развивающихся при сочетании данных ревматических заболеваний (РЗ).

Материалы и методы. В 1998–2018 гг. в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» 13 пациентам (мужчины – 1, женщины – 12) с клинико-лабораторными проявлениями БШ (12) и ССД (13) диагностированы различные лимфопролиферативные нарушения. В 3 случаях наблюдался индуцированный вариант развития РЗ: 1 – диффузная быстро прогрессирующая форма ССД, 2 – БШ в сочетании с лимитированной формой ССД после химио- и лучевой терапии лимфомы Ходжкина (1), В-клеточной НХЛ (1) и CR молочной железы (1). Первые 2 случая исключены из анализа, так как развитие лимфом патогенетически не связано с РЗ. Из 11 пациентов с лимфопролиферативными нарушениями у 10 после длительного течения РЗ (от 5 до 24 лет, медиана – 9 лет) диагностированы НХЛ [MALT-лимфома околоушных слюнных желез (ОУСЖ) – 7, диссеминированный вариант MALT-лимфом (DMALT-2) и DMALT-лимфома с трансформацией в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) – 1]. РЗ дебютировали с феномена Рейно (ФР) у 64,5% и проявлений БШ у 45,5% пациентов в возрасте до 50 лет (медиана – 46 лет) у 80% лиц. Прогрессирование стоматологических проявлений БШ характеризовалось рецидивирующими паротитами у 36%, значительным увеличением ОУСЖ с массивной инфильтрацией малых слюнных желез (медиана 200 клеток в поле зрения) у 100%, тяжелой ксеростомией у 70% с развитием внежелудочных поражений и лимфаденопатии у 50% пациентов. Течение лимитированной формы ССД (склеродактилия/ФР – 90%) характеризовалось различными вариантами капилляроскопических нарушений с минимальными функциональными изменениями легких и незначительным прогрессированием изменений при длительном наблюдении (медиана – 22 года). Весь спектр специфических для ССД (антицентромерные антитела – 60%, АРНКП (антитела к рибонуклеопротеазе III) – 30%, Pm/Scl – 10%, за исключением антител к топоизомеразе I), а также для БШ аутоантител [анти-Ro/La – 70%, РФ (ревматоидный фактор) – 90%], выявлялся у пациентов с сочетанием данных РЗ.

Заключение. БШ часто сочетается с лимитированными формами ССД независимо от типа выявляемых аутоантител. Именно наличие БШ, но не лимитированной ССД является фактором высокого риска развития НХЛ в данной группе пациентов. Сочетание БШ с лимитированной формой ССД наблюдается преимущественно у женщин (9:1) и характеризуется неуклонным прогрессированием БШ с медленным и мягким течением лимитированной формы ССД на протяжении всего периода наблюдения. В-клеточные НХЛ развиваются после длительного (от 5 до 24 лет, медиана – 9 лет) течения РЗ и диагностируются в возрасте от 50 до 60 лет (медиана – 59) у 70% пациентов. Развитие тяжелых стоматологических проявлений и высокая иммунологическая активность БШ способствуют развитию локализованных MALT-лимфом (70%) и DMALT-лимфом (30%) с первичным поражением околоушных желез и трансформацией в ДВККЛ при несвоевременной их диагностике. Оптимальным методом профилактики развития НХЛ в данной группе пациентов считаются ранняя диагностика БШ/ССД у пациентов, дебютирующих с ФР и клинических проявлений БШ, назначение антилимфопролиферативной, анти-В-клеточной терапии на ранних стадиях РЗ. Учитывая возможность трансформации локализованных НХЛ ОУСЖ в ДВККЛ, с целью ранней диагностики необходимо проводить малоинвазивные хирургические биопсии значительно увеличенных ОУСЖ до назначения глюкокортикоидов. Выявление положительной В-клеточной клональности и лимфоэпителиального поражения в ткани ОУСЖ по данным биопсии считается предиктором развития MALT-лимфомы при динамическом наблюдении. Локализованные MALT-лимфомы ОУСЖ и DMALT-лимфомы при сочетании БШ и лимитированной формы ССД хорошо отвечают на терапию в отличие от MALT-лимфом, трансформированных в ДВККЛ.

Ключевые слова: болезнь Шегрена, системная склеродермия, неходжкинские лимфомы, MALT-лимфомы, диффузные В-клеточные крупноклеточные лимфомы.

Для цитирования: Васильев В.И., Чальцев Б.Д., Городецкий В.Р. и др. Взаимосвязь болезни Шегрена, склеродермии и злокачественных онкогематологических заболеваний. Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 126–136. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200443

The relationship between Sjogren's syndrome, systemic sclerosis and lymphoproliferative diseases

V.I. Vasil'ev¹, B.D. Chal'tsev², V.R. Gorodetskii², S.G. Pal'shina², N.S. Shornikova², L.P. Anan'eva², I.V. Gaiduk³, N.V. Kokosadze⁴, N.A. Probatova⁴, A.I. Pavlovskaya⁴, E.B. Rodionova⁵, T.N. Safonova⁶, A.A. Balabina⁷

¹Clinic MEDSI, Moscow, Russia;²Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;³Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;⁴Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;⁵Treatment Center, Moscow, Russia;⁶Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;⁷Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Despite the large number of studies devoted to the study of systemic sclerosis (SSc), the high risk of developing lymphomas in this disease, the relationship of their development with certain subtypes of SSc and specific SSc-associated autoantibodies is still debated in the literature.

Aim. To study demographic, clinical, laboratory and immunological characteristics of patients with a combination of primary Sjogren's syndrome (pSS) and SSc and diagnosed lymphoproliferative diseases (LPDs); to characterize morphological/immunomorphological variants and course of non-Hodgkin's lymphomas (NHL), developing in patients with these rheumatic diseases (RDs).

Materials and methods. In 1998–2018 at the Nasonova Research Institute of Rheumatology, 13 patients with clinical and laboratory manifestations of pSS (12) and SSc (13) were diagnosed with various lymphoproliferative diseases (LPDs). In 3 cases, an induced RD was observed: 1 case of a diffuse, rapidly progressive form of SSc, 2 cases of pSS in combination with a limited form of SSc after chemotherapy and radiation therapy of Hodgkin's lymphoma (1), B-cell NHL (1) and CR of the breast (1) respectively. The first 2 cases were excluded from the analysis, since the development of lymphomas is not pathogenetically associated with RD.

Results. Of 11 patients with LPDs, 10 after a long course of RDs were diagnosed with NHL [MALT lymphoma of the parotid salivary glands – 7, disseminated MALT lymphoma – 2, disseminated MALT lymphoma with transformation into diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) – 1]. RDs debuted with Raynaud's phenomenon (RP) in 64.5% and pSS manifestations in 45.5% of patients. Stomatological manifestations of pSS were characterized by recurrent parotitis in 36%, significant parotid gland enlargement with massive infiltration of labial salivary glands (focus score >4) in 100%, severe xerostomia in 70%, extraglandular manifestations and lymphadenopathy in 50% of patients. The course of the SSc was characterized by mild RP with various types of capillaroscopic changes and mild lung changes and non-significant progression during long-term follow-up (median – 22 years). The entire spectrum of SSc specific antibodies (anticentromere antibodies – 60%, antibodies to ribonucleoprotease III – 30%, Pm/Scl – 10%), excepting antibodies to topoisomerase I, as well as pSS specific autoantibodies (antiRo/La – 70%, RF (rheumatoid factor) – 90%), were detected in patients with a combination of these RDs.

Conclusion. pSS is often combined with a limited form of SSc regardless of the type of autoantibodies detected. The presence of pSS, rather than SSc, is a high-risk factor for the development of NHL in this group of patients. The patients with pSS and SSc are characterized by a steady progression of pSS with a slow and mild course of SSc throughout the observation period. The development of severe stomatological manifestations and high immunological activity of pSS contribute to the development of localized MALT lymphomas (70%) and disseminated MALT lymphomas (30%) with primary lesions of the salivary glands and transformation into DLBCL in case of their late diagnosis. The optimal method for preventing the development of NHL in this group of patients is the early diagnosis of pSS, the appointment of alkylating cytotoxic agents and/or anti-B-cell therapy in the early stages of pSS. Given the possibility of transformation of localized NHL into DLBCL, for early diagnosis, minimally invasive surgical biopsies of significantly enlarged parotid salivary glands should be performed before glucocorticoids are prescribed. Detection of positive B-cell clonality and lymphoepithelial lesions in the parotid salivary gland is considered a predictor of MALT lymphoma development during follow-up. Localized and disseminated MALT lymphomas in patients with pSS and SSc respond well to therapy, in contrast to MALT lymphomas transformed into DLBCL.

Keywords: primary Sjogren's syndrome, systemic sclerosis, non-Hodgkin's lymphomas, MALT lymphomas, diffuse large B-cell lymphomas.

For citation: Vasil'ev V.I., Chal'tsev B.D., Gorodetskii V.R., et al. The relationship between Sjogren's syndrome, systemic sclerosis and lymphoproliferative diseases. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (12): 126–136. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200443

AЗ – аутоиммунные заболевания
АНФ – антинуклеарный фактор
АРНКП – антитела к рибонуклеопротеазе
АРНКП III – антитела к рибонуклеопротеазе III
АТА (Scl-70) – аутоантитела к топоизомеразе I
АЦА – антицентромерные антитела
БШ – болезнь Шегрена
ГК – глюкокортикоиды
ДВККЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома
л/у – лимфатический узел
ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания
ЛПН – лимфопротиферативные нарушения
ЛХ – лимфома Ходжкина
ЛЭП – лимфоэпителиальное поражение
МСЖ – малая слюнная железа
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НХЛ – неходжкинская лимфома
ОУСЖ – околоушные слюнные железы

ПР – полная ремиссия
ПХТ – полихимиотерапия
РА – ревматоидный артрит
РЗ – ревматические заболевания
РТМ – ритуксимаб
РФ – ревматоидный фактор
СКВ – системная красная волчанка
ССД – системная склеродермия
СШ – синдром Шегрена
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФР – феномен Рейно
DMALT – диссеминированный вариант экстранодальной MALT-лимфомы
Ig – иммуноглобулин
MALT – лимфома, связанная с лимфоидной тканью слизистых оболочек
RNP – рибонуклеопротеин

Введение

В последние два десятилетия многочисленные исследования различных аутоиммунных заболеваний (АЗ) установили их взаимосвязь со злокачественными онкогематологическими неоплазиями. Несколько работ с высоким уровнем доказательности обнаружили строгую взаимосвязь между злокачественными неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и болезнью Шегрена (БШ), системной красной волчанкой

(СКВ), ревматоидным артритом (РА), аутоиммунным тиреозитом и гемолитической анемией [1–4]. С помощью мета-анализа популяционных когортных исследований в группе пациентов с системной склеродермией (ССД) обнаружена повышенная частота развития солидных опухолей и гематологических малигнизаций по сравнению с общей популяцией населения [5, 6].

Последующие работы подтвердили высокую частоту развития альвеолярно-клеточной карциномы легких, рака

груди и опухолей пищевода [7, 8] при ССД, но повышенной частоты гематологических малигнизаций по сравнению с общей популяцией не выявлено [7, 9, 10]. У пациентов с БШ, ССД и РА описаны разнообразные субтипы заболеваний, которые могут протекать как самостоятельные нозологические единицы, как сочетание 2 и более заболеваний либо как перекрестные синдромы, что и формирует такое понятие, как «полиаутоиммунность» [11] при ревматических заболеваниях (РЗ). В отечественной литературе широко используются термины БШ (первичный синдром Шегрена – СШ в англоязычной литературе) и СШ (вторичный СШ в англоязычной литературе), который устанавливается при обнаружении стоматологических, офтальмологических признаков при четко классифицируемых АЗ, но отсутствии специфических для БШ аутоантител. Основным отличием полиаутоиммунного состояния от перекрестного синдрома является то, что в первом случае присутствует 2 или более доказанных АЗ, соответствующих классификационным критериям, тогда как во втором – признаки или симптомы нескольких АЗ, однако, согласно критериям, определить четкую нозологическую принадлежность не удастся. Эпидемиологические когортные исследования, как правило, сообщают лишь частоту специфических малигнизаций при АЗ без детального освещения субтипов и клинико-лабораторных проявлений РЗ и гематологических заболеваний. Сочетанные формы и перекрестные синдромы РЗ, как правило, не включаются в такие исследования.

В связи с высокой частотой развития НХЛ в настоящее время БШ рассматривается как аутоиммунное и лимфопролиферативное заболевание (ЛПЗ), сопровождающееся развитием лимфом в 10–25% случаях, из которых преимущественно встречаются экстранодальные MALT-лимфомы

слизистых/слезных желез, а также желудка, легких и диффузные В-клеточные крупноклеточные лимфомы (ДВККЛ) [1, 3, 12, 13]. Следует отметить, что риск развития MALT-лимфом околоушных желез при БШ в 1 тыс. раз выше, чем в общей популяции [9]. ССД – заболевание соединительной ткани, характеризующееся прогрессирующими фиброзными изменениями кожи, внутренних органов, выраженными сосудистыми нарушениями и дисфункцией клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Существующие классификационные критерии заболевания позволяют диагностировать как диффузные, так и лимитированные формы ССД [14, 15].

После первого описания СШ у 3 пациентов с ССД [16] и ранних исследований взаимосвязи этих двух АЗ установлено, что различные клинические проявления, характерные для СШ, могут фиксироваться у 11–84% пациентов с ССД [17], однако частота диагностики СШ при ССД колеблется от 12 до 30%, а наиболее часто СШ диагностируется при лимитированной форме ССД с антицентромерными антителами (АЦА) [17–19]. Начиная с первого описания АЦА у пациентов с ССД [20], большинство исследователей относят их к «болезнь-специфическим» аутоантителам и связывают их наличие с лимитированной формой заболевания [18, 19, 21–23], однако последующее изучение этих аутоантител выявило их встречаемость при БШ, первичном билиарном циррозе, РА, СКВ, изолированном феномене Рейно (ФР), дигитальной гангрене и некоторых опухолях [24, 25]. АЦА определяются у 3,5–27% пациентов с БШ без каких-либо признаков ССД как единственный вариант аутоантител при этом заболевании, так и в комбинации с другими антинуклеарными антителами (антиRo/SS-A, антиLa/SS-B), ревматоидным фактором (РФ) и прочими антителами [19, 20, 25–27]. При РЗ серопозитивность по тому или иному типу аутоантител нередко связана с определенными клиническими проявлениями, течением и последующим прогнозом заболевания [11, 22, 24]. Существующая в клинической практике концепция о том, что обнаружение АЦА позволяет предположить ССД без наличия других классификационных критериев заболевания, приводит к ошибкам в постановке диагноза. Некоторые описанные случаи НХЛ при ССД в последующем пересмотрены и классифицированы как НХЛ при БШ с АЦА [26]. Принятые американско-европейские классификационные критерии БШ с включением в качестве серологического признака только антиRo/SS-A-антител не позволяют диагностировать заболевание на ранней стадии, поэтому нуждаются в будущем пересмотре. Многие исследователи рассматривают БШ, ассоциированную с АЦА, как определенный субтип заболевания [25, 27], тогда как другие предлагают объединить группу БШ с АЦА, а также группу ССД с АЦА и СШ в определенную нозологическую единицу под названием «overlap-синдром АЦА-позитивной лимитированной ССД с СШ», характеризующую доброкачественным течением ССД и более частым развитием НХЛ [26]. В настоящем исследовании представлен накопленный опыт диагностики НХЛ при РЗ в лаборатории интенсивной терапии РЗ ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», который позволит осветить некоторые спорные вопросы взаимосвязи ССД, БШ, СШ и НХЛ.

Сведения об авторах:

Васильев Владимир Иванович – д.м.н., проф. Клиники МЕДСИ. ORCID: 0000-0002-1425-8622

Городецкий Вадим Романович – к.м.н., гематолог, вед. науч. сотр. лаб. методов интенсивной терапии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-8428-1281

Пальшина Светлана Геннадьевна – к.м.н., науч. сотр. лаб. интенсивной терапии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0003-3389-7064

Шорникова Наталья Сергеевна – к.м.н., зав. 3-м ревматологическим отделением ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Ананьева Лидия Петровна – д.м.н., проф., рук. лаб. микроциркуляции и воспаления ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-3248-6426

Гайдук Игорь Викторович – к.м.н., доц. каф. хирургии полости рта ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Кокосадзе Наталья Валерьевна – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Пробатова Наталья Александровна – д.м.н., проф., вед. науч. сотр. отд. патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-3056-7062

Павловская Алевтина Ивановна – к.м.н., вед. науч. сотр. отд. патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-0553-6122

Родионова Екатерина Борисовна – к.м.н. зав. стоматологическим отделением ООО «Лечебный центр»

Сафонова Татьяна Николаевна – к.м.н., вед. науч. сотр. отделения терапевтической офтальмологии и офтальмофармакологии ФГБНУ НИИГБ. ORCID: 0000-0020-4601-0904

Балабина Анна Александровна – ассистент каф. челюстно-лицевой хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Контактная информация:

Чальцев Богдан Дмитриевич – аспирант ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(906)074-48-25; e-mail: bodya92@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-4188-3578

Материалы и методы

За период с 1998 по 2018 г. в лаборатории интенсивной терапии РЗ ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» у 13 пациентов (женщины – 12, мужчины – 1) с клинико-лабораторными проявлениями диффузной (1 случай) и лимитированной формы ССД в сочетании с БШ (12 случаев) при стационарном обследовании диагностированы различные ЛПЗ. Лимфомы классифицировались на основании классификации опухолей гематопэтической и лимфоидной ткани Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [28]. Диагноз ССД устанавливался на основании критериев, предложенных E. LeRoy и соавт., а также совместных американо-европейских критериев 2013 г. [14, 15].

Для диагностики БШ использовались отечественные [29] и американо-европейские критерии 2016 г. [30]. У 3 пациентов отмечен дебют с онкогематологических малигнизаций в анамнезе: лимфома Ходжкина (ЛХ), НХЛ и CR молочной железы по одному случаю. После полихимиотерапии (ПХТ) и лучевой терапии у них развились клинические проявления острой быстропрогрессирующей диффузной формы ССД (1 случай) и лимитированной формы ССД в сочетании с БШ (2 случая). Два случая развития РЗ спустя 16 и 4 года после лечения лимфом исключены из анализа, так как патогенетически развитие лимфом не связано с РЗ, тогда как случаи развития ССД в сочетании с БШ на фоне терапии CR молочной железы и последующей диагностикой MALT-лимфомы околоушной слюнной железы (ОУСЖ) через 5 лет включен в наше исследование. Приводим краткие наблюдения исключенных случаев лимфом у пациентов с ССД, не анализируемых подробно в данной статье.

Пациентке Р. в 15 лет диагностирована ЛХ на основании морфологического исследования надключичного лимфатического узла (л/у) и л/у средостения. Проведены комбинированная ПХТ и лучевая терапия. Через 2 года достигнута полная ремиссия (ПР). В возрасте 31 года возникли трехфазный ФР, далее отек кистей и лица, прогрессирующее уплотнение кожи кистей, предплечий, лица, диффузная гиперпигментация кожи, проксимальная мышечная слабость.

В стационаре ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» диагностирована ССД острого быстропрогрессирующего течения. Блоки препаратов л/у от 2000 г. пересмотрены, морфологически и иммуногистохимически подтвержден диагноз ЛХ, смешанно-клеточный вариант с переходом в нодулярный склероз. У пациентки Г. в возрасте 56 лет стойкий отек кистей, затем отек лица, профузные поты, увеличение шейных л/у, при ларингоскопии выявлено кровоточащее образование в носоглотке размером 2х1,5 см, пункционная биопсия л/у – гиперплазия лимфоидных элементов с преобладанием зрелых форм. По морфологическим исследованиям образования носоглотки и трепанобиопсии костного мозга – экстранодальная диффузная В-клеточная мелкоклеточная лимфома с поражением носоглотки и костного мозга. Проведена ПХТ курсами СНОР (6) и 3 курса лучевой терапии и далее поддерживающая терапия ритуксимабом (РТМ). Через год терапии установлена клиническая ремиссия. В динамике исследование методом позитронно-эмиссионной томографии, трепанобиопсия костного мозга, повторная биопсия носоглотки, констатирована ПР, терапия РТМ прекращена. Через 2 года сухость рта, рези в глазах – связывала с лучевой терапией. Далее трехфазный ФР верхних, нижних конечностей и кончика носа, рецидивирующие паротиты, правосторонняя нейропатия 2-й ветви тройничного нерва. Затем нарастание проявлений ФР, выраженная слабость, потеря 14 кг массы тела, артрал-

гии, в крови стала выявляться моноклональная секреция Gk, антинуклеарный фактор (АНФ), антиRNP70-антитела, АЦА, антитела к кардиолипину (аКЛ), Назначен преднизолон 10 мг с некоторым улучшением.

При обследовании в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» диагностирована БШ с поражением слюнных желез, глаз в сочетании с лимитированной формой ССД. При пересмотре блоков гистологических препаратов образования носоглотки и трепанобиопсии костного мозга от 2009 г.: иммунофенотип CD20+, CD79a+, bcl2+, CD5-, CD10-, CD23-, Ki-67 – 50%; морфология и иммуноморфология препаратов лимфоузла, носоглотки и трепанобиоптата костного мозга характерна для генерализованной лимфомы маргинальной зоны с поражением лимфоузлов с экстранодальной лимфомой носоглотки MALT-типа с поражением костного мозга (DMALT) и высокой пролиферативной активностью. Учитывая, что диагностика и лечение лимфом в 2 приведенных случаях за долгие годы предшествовали развитию РЗ, они не будут далее анализироваться в исследовании.

Одиннадцати пациентам (женщины – 10, мужчины – 1) в возрасте от 48 до 74 лет (медиана 59 лет) на основании проведенных биопсий значительно увеличенных ОУСЖ/ПНЧСЖ (поднижнечелюстная слюнная железа), слезных желез, периферических л/у, желудка и трепанобиопсий костного мозга с последующими гистологическими, иммуногистохимическими и молекулярными исследованиями, согласно классификационным критериям ВОЗ, диагностированы лимфопролиферативные нарушения – ЛПН (НХЛ – 10 случаев, лимфопролиферативные поражения – ЛЭП с положительной В-клеточной клональностью). Пациенты полностью удовлетворяли критериям как БШ, так и лимитированной формы ССД. Таким образом, имелось сочетание двух АЗ, но не рекрестный синдром. Пациентам проводилось полное стоматологическое (сиалометрия, сиалогграфия, ультразвуковое исследование – УЗИ слюнных желез, биопсия малых слюнных желез – МСЖ)/ОУСЖ, офтальмологическое – стимулированный тест Ширмера, проба Норна, окраска эпителия конъюнктивы и роговицы витальными красителями с последующим осмотром в щелевой лампе, УЗИ орбит, онкогематологическое – УЗИ л/у, компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томография головы, грудной клетки, брюшной полости, в некоторых случаях использовалась позитронно-эмиссионная томография, иммунохимическое исследование крови и мочи для выявления моноклональной секреции, трепанобиопсия костного мозга, определение В-клеточной клональности в биоптатах тканей, гистологическое/иммуногистохимическое исследование биоптатов для верификации характера ЛПЗ согласно методикам, описанным нами ранее [13, 31]. Использовались общепринятые ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» клинические, рентгенорадиологические, функциональные и лабораторные обследования пациентов. Непрямая реакция иммунофлюоресценции на НЕР-2-клетках, иммуноферментный анализ и иммуноблот применялись для верификации полного спектра аутоантител в сыворотке крови пациентов.

Результаты

В нашем исследовании ЛПН выявлены у 11 пациентов (женщины – 10, мужчины – 1). НХЛ диагностированы у 10 человек (DMALT-2, MALT-лимфома ОУСЖ – 7, DMALT с трансформацией в ДВККЛ с поражением ОУСЖ, желудка, л/у, селезенки и костного мозга – 1) и ЛЭП с формирова-

Таблица 1. Лечение пациентов до постановки диагноза НХЛ в группе пациентов С. Baldini и соавт., а также в группе пациентов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Препараты	ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (n=11)	С. Baldini и соавт. (n=46)
Блокаторы кальциевых каналов	1 (9%)	15 (37%)
ГК	7 (64%)	19 (46%)
Плаквенил	2 (18%)	16 (39%)
Метотрексат	2 (18%)	–
НПВП	2 (18%)	2 (4,9%)
Антибиотики	2 (18%)	–
Плазмаферез	1 (9%)	–
Пульс-терапия (ГК + циклофосфан)	1 (9%)	–

Таблица 2. Демографическая характеристика пациентов (n=11, женщины – 10, мужчины – 1)

Параметр	ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (жен. – 10, муж. – 1)	С. Baldini и соавт. (жен. – 41)
Возраст начала РЗ	42,2±9 (46)*	45±13
Длительность течения РЗ до диагностики НХЛ	11,1±5,7 (9)*	13,6±9,4
Длительность увеличения ОУСЖ до биопсии	3,7±3,4 (2)*	–
Возраст в период диагностики ЛПН	58±8 (59)*	59±12
Длительность наблюдения после диагностики НХЛ	8,4±4,3 (8)*	–
Длительность наблюдения в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»	19,2±7,6 (22)*	6±5
Постменопаузальный статус	8/10 (80%)	32 (78%)

*Медиана.

нием MALT-ткани с положительной В-клеточной клональностью у 1 пациента. Следует отметить, что при первой биопсии ОУСЖ (10), л/у (3), слезной железы (1) и субтотальной резекции ОУСЖ (1) диагноз НХЛ поставлен 9 пациентам, тогда как ЛЭП с формированием MALT-ткани с положительной В-клеточной клональностью в ОУСЖ диагностирован у 2 пациентов. У одной больной с увеличением ОУСЖ и ранее диагностированным по биопсии ЛЭП спустя 3 года терапии малыми дозами глюкокортикоидов (ГК) и метотрексата при выполнении повторной биопсии увеличенной ОУСЖ диагностирована MALT-лимфома. В итальянской группе пациентов НХЛ диагностированы в 6 (14,6%) случаях из 41. Учитывая то, что в своем исследовании мы будем останавливаться на целесообразности выделения такой нозологической формы, как «overlap-синдром АЦА-позитивной лимитированной ССД с СШ», описанной С. Baldini и соавт. в 2013 г., сравним демографические, клинко-лабораторные показатели больных в итальянском сообщении с группой пациентов с БШ, лимитированной формой ССД и развитием НХЛ, наблюдаемой в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», для лучшего восприятия материала. Терапия до диагностики РЗ и НХЛ в группах пациентов представлена в **табл. 1**.

В нашей группе длительно метотрексат и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) получал пациент с РА, которому в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» впоследствии диагностирован РА в сочетании с БШ и перекрестным синдромом в виде склеродермоподобных изменений и признаков миозита, а также развитием MALT-лимфомы ОУСЖ. Комбинированную пульс-терапию ГК и циклофосфамидом получила пациентка с диагнозом БШ и криоглобулинемического васкулита с

последующим через 3 года развитием лимитированной формы ССД, через 10 лет развитие DMALT, а через 13 – ДВККЛ. Длительную терапию малыми дозами ГК и метотрексатом также получала пациентка с диагностированным впоследствии по биопсии ОУСЖ ЛЭП с положительной В-клеточной клональностью. Также в нашем исследовании пациентам с рецидивами паротита проводилось лечение короткими курсами антибиотиков до верификации диагноза БШ. Основными препаратами, назначаемыми пациентам до постановки диагноза в сравниваемых группах, стали ГК, плаквенил и НПВП. Блокаторы кальциевых каналов использовались у незначительного числа лиц (9–37%), что говорит о мягком течении ФР в 2 группах пациентов.

В **табл. 2** представлены основные демографические характеристики пациентов. Демографическая картина в 2 исследованиях сходна. Отмечено превалирование женщин с дебютом РЗ до 50 лет у 80% (медиана – 46) и диагнозом НХЛ в возрасте от 50 до 60 лет у 70% пациентов (медиана – 59) после длительного течения РЗ (4–23 года, медиана – 9), средний возраст в период диагностики НХЛ составил (58±8). До 50 лет НХЛ диагностированы у 2 (20%) пациентов, до 60 лет – у 5 (50%), до 70 лет – у 2 (20%) и свыше 70 лет – у одной (10%) пациентки. Длительность наблюдения пациентов с РЗ в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» до 10 лет имела у 4 пациентов и свыше 10 лет – у 7 (19,2±7,6, медиана – 22). После диагностики НХЛ средняя длительность наблюдения составила 8,4±4,3 (медиана – 8,0) года с летальным исходом в одном случае, остальные пациенты живы и продолжают наблюдаться. ПР НХЛ отмечена у 9 пациентов, включая молекулярную ремиссию у 5, на фоне монотерапии РТМ или комбинированной терапии РТМ и циклофосфаном. Дебют РЗ с ФР в нашей группе наблю-

Таблица 3. Клинические проявления у пациентов с БШ и ССД до диагностики НХЛ

	ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», (n=11, %)	С. Baldini и соавт. (n=46, %)
Классификационные критерии AEGG ССД	10 (91%)	23 (61%)
ФР	10 (91%)	29 (72,5%)
Ранний активный тип ССД по капилляроскопии	2 (18%)	40
Ранний неактивный тип ССД по капилляроскопии	5 (45,5%)	15
Поздний тип ССД	3 (27%)	30
Склеродактилия	10 (91%)	51
Амимия	11 (100%)	–
Остеолиз/кальцинаты	2/2 (18/18%)	–/2,4
Телеангиоэктазии/рубчики	2/2 (18%)	43/12
Гиперпигментация кожи/миозит	1/1 (9/9%)	7/–
Поражение пищевода/сердца	1/1 (9%)	53/10
Фиброзные и интерстициальные изменения легких/легочная гипертензия	5/1 (45/9%)	14/5
Интерстициальные/буллезные поражения легких	2/3 (18/27%)	–
Артриты/артралгии	2/4 (18/36%)	46
Периферическая/внутригрудная лимфаденопатия	5/5 (45/45%)	–
Увеличение ОУСЖ/ПНЧСЖ/слезных желез	11/3/1 (100/27/9%)	32
Рецидивирующий паротит	4 (36%)	32
Ксеростомия 3-й степени (сиалометрия менее 0,5 мл)	8/3 (73/27%)	97
Поздняя/выраженная стадия паренхиматозного паротита	8/3 (73/27%)	–
Сочетание с сиалодохитом	3 (27%)	–
Фокусы лимфоидной инфильтрации в биоптатах МСЖ	11 (100%)	–
Стимулированный тест Ширмера (менее 5 мм/5 мин)	11 (100%)	100
Проба Норна (менее 5 с)	8 (73%)	–
Эпителиопатия конъюнктивы и роговицы/нитчатый кератит	6/3 (55/27%)	–
Сухой кератоконъюнктивит/конъюнктивит	6/5 (55/45%)	–
Затруднение при проглатывании сухой пищи	7 (64%)	53
Криоглобулинемическая/гипергаммаглобулинемическая пурпура	2/1 (18/9%)	15
Выпотной плеврит/перикардит	1/1 (9/9%)	–
Полинейропатия/интерстициальный нефрит	1/1 (9%)	2,4
Лимфома	10/11 (91%)	14,6

дался у 7 (64,5%) пациентов, с других клинических проявлений – у 5 (45,5%): артрит мелких суставов – 2 (18%), рецидивирующий паротит, пурпура и ксеростомия по 1 (9%) случаю. Клинические проявления БШ и ССД в 2 группах пациентов, развивших НХЛ, представлены в **табл. 3**.

Классификационным критериям AEGG ССД соответствовали 91% пациентов в нашей группе, и только 61% в итальянской. Как видно из **табл. 3**, пациенты имели клинические проявления, характерные для двух заболеваний. Лимитированный вариант ССД проявлялся наличием склеродактилии, синдрома Рейно у 10 пациентов, данные признаки отсутствовали только в одном случае, в котором пациент имел сочетание БШ, эрозивного РФ-позитивного, аМЦВ-позитивного РА и перекрестный синдром со склеродермоподобными изменениями, электромиографически подтвержденным миозитом и наличием АНФ, антиRo/SS-A-антител, РМ-Scl-100-антител, РМ-Scl-70-антител. Поражения легких минимальны с легкой/средней тяжести степенью (4/1) функциональными нарушениями, и только в одном случае наблюдалась легочная гипертензия. Склеродермические проявления в анализируемых группах сходны, за исключением более

частого обнаружения склеродактилии, фиброзных изменений легких в нашей группе и поражений пищевода в итальянской.

Следует отметить, что при анализе 6 НХЛ в итальянской группе пациентов частота первых двух клинических проявлений повышалась до 71 и 30% соответственно. Затруднение при проглатывании сухой пищи связано с тяжелой ксеростомией в нашей группе пациентов, рентгенорадиологическое исследование диагностировало склеродермическое поражение пищевода только в одном случае, тогда как в итальянской группе нарушение при проглатывании сухой пищи априори расценивалось как поражение пищевода при ССД. Вовлечение пищевода у пациентов с НХЛ в нашей группе достигало 71% и связано с тяжелой ксеростомией и массивным увеличением ОУСЖ, рентгенорадиологически поражение пищевода не подтверждалось. В нашем исследовании все пациенты имели массивное увеличение ОУСЖ, тяжелую функциональную недостаточность (у 7 из 11 пациентов отсутствовало выделение слюны из больших слюнных желез) с массивной лимфоидной инфильтрацией при биопсии МСЖ (инфильтрация от 3 до 20 фокусов, вплоть до диффузной ин-

Таблица 4. Лабораторные проявления у пациентов с ЛПН

Показатель	ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (n=11, %)	C. Baldini и соавт. (n=46, %)
Гемоглобин <100 г/л	2 (18%)	–
Лейкоциты <4×10 ⁹	4 (36%)	20
Тромбоциты <100 000	9 (9%)	–
СОЭ	4 (36%)	14
Гиперпротеинемия >85 г/л	3 (27%)	–
Гипергаммаглобулинемия >20	6 (55%)	20
С-реактивный белок >2N	4 (36%)	–
Криоглобулинемия 4+ (СМК-1, ПК-3)	4 (36%)	15
АНФ>1/640	11 (100%)	100
АЦА>4N	7 (65%)	100
АРНКП III	3 (27%)	–
PM+PM-Scl-70+Scl-100	1 (9%)	–
Антитела только к SS-A/Ro	3 (27%)	22
Антитела к SS-A/Ro+SS-B/La	4 (36%)	7
АМА-2-антитела	2 (18%)	5
РФ>4N	10 (91%)	42
IgG > 235МЕ/мл	6 (55%)	–
IgA >250МЕ/мл	5 (45%)	–
IgM >405МЕ/мл	4 (36%)	–
Иммунодефицит IgA/моноклональный IgMκ в сыворотке	1/1 (9/9%)	–
Компонент комплемента C4<0,1г/л	6 (55%)	14
Низкие CD19+ клетки в крови от 2–6%	10 (91%)	–
Пролиферативный индекс Ki-67 5–15%	9 (81%)	–
Пролиферативный индекс Ki-67>40%	1 (9%)	–

фильтрации, замещающей паренхиму железы, до 70–80%), однако ЛЭП в биоптатах МСЖ, в отличие от биоптатов ОУСЖ, не выявлялись ни в одном случае. У 1/3 пациентов имелся рецидивирующий паротит.

Офтальмологические проявления БШ, несмотря на выраженные функциональные нарушения, не столь значительны, дистрофия эпителия роговицы и нитчатый кератит присутствовали только у 3 пациентов. Такие системные проявления, как артралгии, артрит, пурпура, полинейропатия, выпотной серозит и интерстициальный нефрит наблюдались у единичных пациентов. Разграничить поражение легких при ССД и БШ – трудная задача, однако интерстициальные поражения с буллезными изменениями и развитием тяжелой облитерирующей пневмонии в одном случае (проведено 3 торакоскопических биопсии для исключения СР легкого) мы отнесли к проявлениям БШ, а не ССД. Интерстициальное поражение с фиброзными изменениями в нижних и средних долях легких мы связывали с ССД, хотя это разделение может быть условным. Клинические проявления, характерные для БШ, сходны, за исключением увеличения ОУСЖ, периферической/внутригрудной лимфаденопатии и иммуноморфологических характеристик НХЛ. При анализе 6 НХЛ в итальянском исследовании увеличение ОУСЖ наблюдалось у 86%, частота рецидивирующих паротитов достигала 71%, но частота увеличения л/у, спектр ЛПЗ, морфологическая/иммуноморфологическая характеристика НХЛ не представлены. Лабораторная характеристика обеих групп пациентов представлена в табл. 4.

Как видно из табл. 4, пациенты имели иммунологические маркеры как ССД (АНФ – 11, АЦА – 7, антитела к рибнук-

леопротеазе – АРНКП – 3, PM-Scl – 1), так и БШ (АНФ – 11, Ro/La-позитивность – 7, РФ – 10, АЦА – 7). Гипергаммаглобулинемия с повышенными уровнями поликлональных иммуноглобулинов (Ig) и снижением C4-компонента комплемента выявлена у 55% больных. АНФ центрального свечения обнаружен у 6 пациентов, крапчатого – у 3, гомогенного и крапчатого – у 1, крапчатого и цитоплазматического – у 1. Обращает на себя внимание низкий уровень CD19+ клеток в периферической крови, несмотря на высокую иммунологическую активность, что может указывать на накопление их в ОУСЖ при НХЛ, в то же время в одном случае, несмотря на положительную В-клеточную клональность в биоптате ОУСЖ, морфологически подтвердить развитие MALT-лимфомы не удалось. Секретирующий характер НХЛ наблюдался в одном случае. Трансформация в ДВККЛ подтверждена в одном случае, и только у этой пациентки выявлялись высокие уровни лактатдегидрогеназы, развитие иммунодефицита поликлонального IgA и высокая пролиферативная активность в биоптатах л/у, ОУСЖ и желудка с индексом пролиферации Ki-67 от 40 до 70%. В остальных случаях MALT-лимфомой наблюдался низкий уровень пролиферативной активности от 5–15% при определении Ki-67, повышения уровней лактатдегидрогеназы не отмечено.

Сравнительный анализ аутоантител в 2 анализируемых группах показывает, что у пациентов нашей когорты присутствовали все специфичные для ССД аутоантитела, за исключением аутоантител к топоизомеразе I (АТА), тогда как формирование итальянской группы пациентов базировалось только на наличии АЦА. Наряду с аутоантителами склеро-

дермического спектра все пациенты имели аутоантитела, характерные для БШ (антиRo/La – 65%, высокие цифры РФ – 91%), а также у 1/2 пациентов определялись высокие уровни поликлональных Ig и низкие уровни С4-компонента комплемента. Для обеих анализируемых групп характерна медленно прогрессирующая с незначительным количеством системных проявлений лимитированная форма ССД, тогда как высокая иммунологическая активность с быстрым прогрессированием в основном стоматологических проявлений заболевания, массивной лимфоидной инфильтрацией слюнных желез и последующим развитием ЛПЗ наблюдались в нашей когорте. У 91% пациентов со значительным увеличением ОУСЖ в нашем исследовании диагностированы MALT- и DMALT-лимфомы по сравнению с 14,6% пациентов в итальянском, в котором анализировались АЦА-позитивные случаи БШ и лимитированной формы ССД, что предполагает связь развития НХЛ с прогрессированием БШ, а не наличием ССД или АЦА.

Дебют заболеваний с ФР и медленное прогрессирование системных проявлений затрудняют диагностику и назначение адекватной терапии на ранних стадиях как БШ, так и ССД. Только 2 случая РЗ диагностированы в поликлиниках, тогда как остальные случаи как РЗ, так и НХЛ диагностировались в специализированных стационарах на поздних стадиях БШ. Врачи первичного звена недостаточно подготовлены к проведению дифференциальной диагностики ФР, ксеростомии, ксерофтальмии и рецидивирующих паротитов, а следовательно, отсутствует патогенетическая терапия БШ, что приводит к одновременной постановке диагноза как НХЛ, так и РЗ у 80% пациентов в случаях развития лимфаденопатии, значительного увеличения больших слюнных желез или внежелезистых системных проявлений заболевания. Пациенты с БШ в сочетании с лимитированной формой ССД имели иммунологический профиль, характерный как для БШ (АНФ, антиRo/La – 70%, АЦА – 70%, РФ – 91%), так и для ССД (АНФ, АЦА – 70%, АРНКП – 30%, Pm/ScI – 10%).

Обсуждение

Одним из основных научных направлений лаборатории интенсивной терапии РЗ ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» является диагностика ЛПЗ при АЗ. В нашем центре с 2004 г., после разработки и внедрения в практику малоинвазивных хирургических процедур по диагностике экстранодальных НХЛ, накоплен наиболее значительный в мировой практике опыт по диагностике НХЛ больших слюнных желез при РЗ [31]. Настоящее исследование включает самое большое число пациентов с НХЛ, наблюдавшихся ранее с ССД в одном ревматологическом центре, которое опубликовано в литературе. Как правило, в зарубежных когортах пациентов с ССД описывалось не более 1–2 случаев развития НХЛ, а в отечественной когорте пациентов с ССД развитие гематологических малигнизаций ранее вовсе не описывалось [22], что предполагает отсутствие четкой взаимосвязи между ССД и этим типом гематологических опухолей [9]. В базах данных онкогематологических регистров у 8–10% пациентов описывают связь НХЛ с АЗ, при этом у 40% они ассоциированы с СШ, тогда как с ССД связаны лишь единичные случаи [9, 32, 33].

Первые описания диагностики НХЛ при ССД датированы 1967 г. [16]. К 2017 г. в мировой литературе описано только 130 случаев с миелоидными/лимфоидными неоплазиями при ССД, лимфоидные опухоли диагностированы в 66 случаях, среди которых большинство В-клеточных НХЛ, тогда как

БХ и Т-клеточные НХЛ диагностированы соответственно у 6 и 3 пациентов. Наиболее частым субтипом НХЛ значились ДВККЛ (9 случаев) и множественная миелома (14 случаев), но связи НХЛ с каким-либо субтипом ССД или определенными аутоантителами не обнаружено [34]. Наше исследование согласуется с общепринятой концепцией о том, что все типы НХЛ чаще диагностируются после длительного течения РЗ, тогда как РЗ развиваются после ПХТ и лучевой терапии БХ или солидных опухолей [32].

В отличие от БШ при ССД большое количество лимфом диагностируется одновременно с постановкой диагноза РЗ или в первые 5 лет течения заболевания, предполагая возможный паранеопластический механизм развития ССД в таких случаях [24, 32–34]. Некоторые исследователи, описывая НХЛ у отдельных пациентов с ограниченной формой ССД в последние 10 лет, предполагали, что наличие АЦА-позитивности – фактор риска развития НХЛ, однако во всех описанных случаях наблюдалось наличие также БШ [26, 27, 35]. Считают, что онкогематологические заболевания, диагностируемые до или во время постановки диагноза ССД, не должны рассматриваться как связанные с заболеванием из-за отсутствия патогенетических взаимосвязей [9, 10, 32–34]. Три случая лимфом (диффузная быстропрогрессирующая форма ССД – 1, БШ с лимитированной формой ССД – 2) развились спустя 15 лет, 4 года и одновременно с ПХТ и лучевой терапией при лечении ЛХ, DMALT-лимфомы и CR молочной железы.

Уже в первом описании НХЛ у пациентов с БШ мы отмечали наличие риска развития ДВККЛ при проведении лучевой терапии околушных желез при рецидивирующих паротитах при БШ [36]. До настоящего времени в реальной онкогематологической практике лучевая терапия наряду с субтотальной экстирпацией слюнных желез являются наиболее распространенными методами лечения индолентных MALT-лимфом слюнных желез, что приводит к большому количеству побочных проявлений и рецидивов НХЛ, особенно при наличии АЗ [37]. АЦА выявляются у 14–39% пациентов с ССД и 3–28% пациентов с БШ, тогда как при других заболеваниях и у здоровых лиц обнаруживаются крайне редко [18–20, 22, 24]. Анализируя большую когорту пациентов БШ с АЦА, мы выявили низкую частоту антиRo/La-антител, РФ, лейкопении, гипергаммаглобулинемии, повышенных цифр СОЭ и гипоккомплементемии в отличие от классической формы БШ, а также наличие у 55% пациентов синдрома Рейно, у 1/3 – АМА и повышенных уровней IgM [26]. Можно согласиться с точкой зрения многих авторов о том, что БШ с АЦА – это особый субтип заболевания, а не вариант лимитированной формы ССД с СШ [3, 18–20, 27, 35, 38], учитывая, что эти пациенты соответствуют классификационным критериям БШ, но не всегда ССД. Интересно отметить, что в группе АЦА-позитивных лиц с БШ также развивались экстранодальные MALT-лимфомы слюнных желез. Пациенты с БШ, позитивные по АЦА [25], случаи заболевания которых описаны нами ранее, очень схожи по клинко-лабораторным проявлениям с объединенной группой пациентов БШ с АЦА и АЦА-позитивной ССД с СШ из итальянского исследования [26]. У описанной в данной статье группы пациентов с сочетанием БШ и лимитированной формы ССД при сравнении с группой пациентов с БШ и АЦА, описанной в итальянском исследовании, а также нами ранее, имеется ряд существенных различий:

- 1) все пациенты удовлетворяли критериям постановки диагноза БШ и 91% – лимитированной формы ССД;

- 2) 1/3 пациентов имели другие специфические склеродермические аутоантитела, описываемые при ССД, но не только АЦА;
- 3) более 1/2 пациентов имели гипергаммаглобулинемию, высокие уровни поликлональных Ig, низкие уровни C4-компонента комплемента;
- 4) анти-Ro/La-антитела и РФ обнаруживались в высоких титрах соответственно у 63 и 91% пациентов наряду со склеродермическим профилем аутоантител (АЦА, АРНК-III, Pm/ScI);
- 5) поражение легких, периферическая и грудная лимфаденопатия присутствовали у 1/2 пациентов, тогда как значительное увеличение слюнных желез наблюдалось у всех, что и привело к постановке диагноза лимфом у 10 из 11 пациентов при морфологическом/иммуноморфологическом изучении биоптатов ОУСЖ.

Таким образом, несмотря на присутствие аутоантител, условно относящихся к подклассу склеродермических, в нашей группе пациентов определялись все клинико-лабораторные проявления, характерные как для классического варианта БШ, так и для ограниченной формы ССД, за исключением одного случая, не соответствующего критериям ССД. Таким образом, до постановки диагноза НХЛ все больные имели более 4–5 предикторов развития ЛПЗ при БШ. В ранее проведенных нами исследованиях 339 пациентов со значительно увеличенными слюнными железами у 155 диагностированы MALT-лимфомы, DMALT-лимфомы слюнных желез при БШ и сочетании БШ с РА, ССД и хроническими гепатобилиарными заболеваниями [31]. Наличие именно БШ, а не СШ при РА или ССД является основным предиктором развития MALT-лимфом при данных РЗ.

Проведение биопсии значительно увеличенных ОУСЖ при БШ позволяет диагностировать локализованные MALT-лимфомы слюнных желез на ранней стадии у 89% пациентов до развития DMALT-лимфом и трансформации в ДВККЛ [39]. Ранее уже описывались отчетливые корреляции между развитием НХЛ у пациентов с БШ и значительным увеличением больших слюнных/слезных желез, массивной инфильтрацией МСЖ нижней губы, высокими уровнями РФ, IgM и низкими уровнями C4-компонента комплемента в сыворотке, поэтому неудивительно, что в настоящем исследовании у 81% пациентов НХЛ диагностированы при первой биопсии ОУСЖ [12, 13, 40].

Прогрессирование БШ при отсутствии адекватной терапии у пациентов с РА и ССД увеличивает риск развития MALT-лимфом, DMALT-лимфом и трансформированных ДВККЛ, что и наблюдалось в нашем и итальянском исследованиях, сравниваемых в данной работе. Анализ литературы показывает, что за все время изучения ССД описаны только 2 случая лимфомы, не связанные с СШ: MALT-лимфома желудка [40] и ОУСЖ [41]. В первом случае длительное тяжелое поражение пищевода привело к развитию позитивной по *Helicobacter pylori* MALT-лимфомы желудка. Во втором случае ССД развилась на фоне НХЛ слюнных желез и трактовалась как паранеопластический вариант развития данного РЗ. Морфологические и иммуноморфологические субтипы MALT- и DMALT-лимфом, диагностированные в нашем исследовании, четко связаны с прогрессированием и отсутствием адекватной терапии БШ, а не лимитированной формы ССД. Концепция С. Baldini и соавт. о повышенном риске развития лимфом при субтипе «overlap-синдрома АЦА-позитивной лимитированной ССД с СШ», а не при БШ [26] не нашла подтверждения в нашем исследовании. Следует отметить, что использование термина «overlap-синдром» при описании сочетаний хорошо классифицируемых заболеваний проти-

воречит общепринятой концепции перекрестных состояний, освещенных в 2016 г. (Textbook on Rheumatic Diseases, EULAR, second edition).

Учитывая, что отсутствие лечения или использование малоэффективных ГК, плавенила и метотрексата у пациентов с БШ и лимитированной формой ССД в конечном итоге приводило к высокой частоте развития лимфом в анализируемых исследованиях, следует тщательно относиться к терминологии изучаемых заболеваний. Мы ранее описывали возможность развития при сочетании БШ и РА одновременно двух типов НХЛ у одного пациента: MALT-лимфомы ОУСЖ при БШ и множественной миеломы при РА [42]. Определенные субтипы НХЛ развиваются при длительном течении РЗ, они четко классифицированы при БШ, СКВ, РА, но взаимосвязей их с ССД или субтипами этого заболевания не установлены [34]. Настоящее исследование демонстрирует высокую частоту MALT- и DMALT-лимфом, развивающихся при БШ с лимитированной формой ССД, но они представляют собой субтип НХЛ, диагностируемых при БШ. В нашем исследовании при использовании монотерапии и комбинированной терапии РТМ и циклофосфаном в лечении MALT- и DMALT-лимфом без признаков трансформации в ДВККЛ наблюдалась 100% безрецидивная 5-летняя выживаемость с достижением ПР у 100% и молекулярной ремиссии у 50%. К сожалению, в одном случае поздняя диагностика DMALT-лимфомы с трансформацией в ДВККЛ привела к 2 рецидивам и летальному исходу, несмотря на интенсивную ПХТ. Анализ лечения 248 НХЛ слюнных желез из американских и европейских центров показал, что после хирургической, лучевой и комбинированной терапии у 1/3 пациентов наблюдалось прогрессирование с рецидивами, у 39% – выраженные побочные проявления, в одном случае – прогрессия в ДВККЛ и еще в одном – развитие лимфомы из клеток зоны мантии. Интересно отметить, что в этом исследовании монотерапия РТМ у небольшой группы пациентов оказалась наиболее эффективной при анализе всех методов лечения [37], что согласуется с полученными нами данными. Своевременная диагностика БШ/СШ/ССД, обязательное своевременное проведение малоинвазивной биопсии больших слюнных желез при их значительном увеличении до начала терапии ГК будут способствовать как улучшению диагностики РЗ, так и раннему выявлению НХЛ. Терапия антилимфопротеративными и анти-В-клеточными генно-инженерными препаратами должна использоваться на ранней стадии БШ в сочетании с лимитированной ССД, учитывая высокий риск развития ЛПЗ у этой категории пациентов.

Заключение

Для БШ характерно сочетание с лимитированными формами ССД независимо от выявляемого спектра склеродермических аутоантител. РЗ подвержены преимущественно женщины, заболевание которых дебютирует чаще с клинических проявлений ФР (64,5%), сочетания ФР с признаками БШ (45,5%) в возрасте до 50 лет. НХЛ диагностировались после длительного течения РЗ (медиана – 9 лет), наиболее часто в возрасте от 50 до 60 лет (медиана – 59 лет). Для сочетания двух заболеваний характерно прогрессирование стоматологических проявлений БШ с рецидивирующими паротитами у 1/3 пациентов, выраженной лимфоидной инфильтрацией МСЖ и постепенным увеличением ОУСЖ с развитием тяжелых функциональных нарушений больших слюнных желез, нарастанием системных проявлений и лимфаденопатии, тогда как склеродермические признаки прогрессировали медленно, несмотря на дли-

тельный период заболевания до развития НХЛ (11,1±5,7). Иммунологическими нарушениями в нашей группе пациентов были гипергаммаглобулинемия, высокие уровни поликлональных Ig, снижение С4-компонента комплемента у 1/2 пациентов наряду со специфическим для БШ профилем аутоантител (антиRo/La – 70%, РФ – 91%) и наличием специфических склеродермических аутоантител (кроме

АТА), что и стало основными лабораторными различиями в 2 анализируемых группах пациентов. В нашем исследовании диагностированы 7 случаев MALT-лимфом, 2 случая DMALT-лимфом и 1 случай трансформации MALT-лимфомы ОУСЖ в DMALT-лимфому и далее в ДВКЛ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The Risk of Lymphoma Development in Autoimmune Diseases. A Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;14:2337-44.
2. Carlson S. The Fssociation of Malignancy with Rheumatic and Connective Tissue Disease. *Semin Oncol*. 1997;24(3):360-72.
3. Логвиненко О.А., Васильев В.И. Ассоциация между болезнью Шегрена и лимфомами. *Научно-практическая ревматология*. 2006;3:67-76 [Logvinenko OA, Vasiliev VI. Association between primary Sjogren's syndrome and lymphomas. *Scientific and practical rheumatology*. 2006;3:67-76 (In Russ.)].
4. Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant Lymphomas in Autoimmunity and Inflammation: A Review of Risks, Risk Factors, and Lymphoma Characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(11):2069-77. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0300
5. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Linet MS, Persson I. Scleroderma and malignancy: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:531-3. doi: 10.1136/ard.52.7.531
6. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyren O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer*. 1995;76:910-4.
7. Chatterjee S, Domby GW, Severson RK, Mayes MD. Risk of malignancy in scleroderma: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2415-24.
8. Daniels CE, Jett JR. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11:431-7.
9. Smedby KE, et al Autoimmune disorders and risk of nonHodgkin lymphoma subtypes a pooled analysis within the Interlymph Consortium. *Blood*. 2008;111(8):4029-38.
10. Hill CL, Nguyen NM, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:728-31.
11. Anaya J-M, Rojas-Villarraga A, Mantilla RD, et al. Polyautoimmunity in Sjogren Syndrome. *Rheum Dis Clin N Am*. 2016;42:457-72.
12. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, et al. Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome: a multicenter retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1765-72.
13. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицин Н.Н. и др. MALT-лимфомы при болезни Шегрена. *Терапевтический архив*. 2006;78(1):45-52 [Vasiliev VI, Probatova NA, Tupitsin NN, et al. MALT lymphomas in primary Sjogren's syndrome. *Therapeutic archive*. 2006;78(1):45-52 (In Russ.)].
14. LeRoy EC, Medsger TA. JR: Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;28:1573-6.
15. Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis :an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;3:1747-55.
16. Bloch RJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjogren's syndrome. A clinical pathological and serological study sixty-two cases. *Medicine (Baltimore)*. 1965;44:187-231.
17. Medsger ThA. Sjogren's Syndrome and Systemic Sclerosis. In book: Sjogren's Syndrome. Clinical and Immunological Aspects. Eds. N. Talal, H. Moutsopoulos, S. Kassan. *Springer-Verlag*. 1987;182-9.
18. Avouac J, Sordet C, Depinay, et al. Systemic sclerosis-associated Sjogren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype; Results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2243-9.
19. Miyawaki S, Asanuma H, Nishiyama S, Yoshinaga Y. Clinical and serological Heterogeneity in patients with anticentromere antibodies. *J Rheumat*. 2005;32:1488-94.
20. Salliot C, Gottenberg JE, Bengoufa D, et al. Anticentromere antibodies identify patients with Sjogren's syndrome and autoimmune overlap syndrome. *J Rheumatol*. 2007;34:2253-8.
21. Moroi Y, Peebles C, Fritzler MJ, et al. Autoantibody to centromere(kinetochore) in scleroderma sera. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980;77:1627-31. doi: 10.1073/pnas.77.3.1627
22. Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Конева О.А. и др. Профиль аутоантител при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(4):418-23 [Starovoitova MN, Desinova OV, Koneva OA, et al. Profile of autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):418-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-418-423
23. Hudson M, Mahler M, Pope J, et al. Canadian Scleroderma Research Group, and Marvin Fritzler. Clinical Correlates of CENP-A and CENP-B Antibodies in a Large Cohort of Patients with Systemic Sclerosis.
24. Ананьева Л.П., Александрова Е.Н. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):86-99 [Ananyeva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in systemic sclerosis: spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):86-99 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99
25. Чалышев Б.Д., Васильев В.И., Пальшина С.Г. и др. Клинические и лабораторные особенности болезни Шегрена с антицентромерными антителами. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):431-9 [Chaltsev BD, Vasiliev VI, Palshina SG, et al. Clinical and laboratory features of anticentromere antibody-positive Sjogren's syndrome. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):431-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-431-439
26. Baldini C, Mosca M, Della Rossa A, et al. Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjogren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk lymphoma. *Clin Exper Rheumatol*. 2013;31:272-80.
27. Gulati D, Kushner I, File E, Magrey M. Primary Sjogren's Syndrome with anticentromere antibodies – a clinically distinct subset. *Clin Rheumatol*. 2010;29:789-91.
28. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. IARC: Lyon, 2017; p. 1-523.
29. Сафонова Т.Н., Васильев В.И., Лихванцева В.Г. Синдром Шегрена. Под ред. В.Г. Лихванцевой. Москва: изд-во Московского ун-та, 2013; с. 1-599 [Safonova TN, Vasiliev VI, Likhvantseva VG. Sjogren's Syndrome. Ed. V.G. Likhvantseva. Moscow: publishing house of Moscow University, 2013; p. 1-599 (In Russ.)].
30. Shiboski SC, Shiboski CN, Criswell LA, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):475-87.
31. Васильев В.И., Гайдук И.В., Пальшина С.Г. и др. Онкогематологические заболевания, дебютирующие с поражений больших слюнных желез в ревматологической практике. *Совр. ревматология*.

- 2019;13(1):44-51 [Vasilyev VI, Gaiduk IV, Palshina SG, et al. Primary hematologic malignancies with the onset of involvement of the major salivary glands in rheumatologic practice. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):44-51 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1
32. Varoczy L, Gergely L, Zeher M, et al. Malignant lymphoma-associated – a descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int*. 2002;22:233-7. doi: 10.1007/s00296-002-0229-4
33. Zeineldine N, Khroury LE, Mosak J. Systemic sclerosis and malignancy: a revive current date. *J Clin Med Res*. 2016;8:625-32.
34. Colaci M, Giuggioli D, Vauchi C, Ferri C. Hematological Malignancies in Systemic Sclerosis Patients: Case Report and Review of the Literature. *Hindawi Case Reports Rheumatol*. 2017. doi: 10.1155/2017/6230138
35. Boumia VK, Dlamanti KD, Vlachoyianopoulos PG, Moutsopoulos HM. Anticentromere antibody positive Sjogren's syndrome. A retrospective descriptive analysis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R47.
36. Васильев В.И., Симонова М.В., Финогонова И.Ф. и др. Лимфопролиферативные заболевания и синдром Шегрена. *Терапевтический архив*. 1978;9:108-14 [Vasilyev VI, Simonova MV, Finogenova IF, et al. Lymphoproliferative diseases and Sjogren's syndrome. *Therapeutic archive*. 1978;9:108-14 (In Russ.)].
37. Jackson AE, Mian M, Kalpadakis C, et al. Extranodal Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue of the Salivary Glands: A Multicenter, International Experience of 248 Patients (IELSG 41). *Oncologist*. 2015;20:1149-53.
38. Kitagawa T, Shibasaki K, Toya S. Clinical significance and diagnostic usefulness of anti-centromere antibody in Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2012;31:105-12.
39. Васильев В.И., Логвиненко О.А., Пробатова Н.А. и др. Роль биопсии околоушной слюнной железы в ранней диагностике лимфом при болезни Шегрена. *Терапевтический архив*. 2009;81(6):20-7 [Vasilyev VI, Logvinenko OA, Probatova NA, et al. The role of parotid salivary gland biopsy in the early diagnosis of lymphomas in Sjogren's disease. *Therapeutic archive*. 2009;81(6):20-7 (In Russ.)].
40. Arnaud L, Chrysostalis A, Terris B, et al. Systemic sclerosis and gastric MALT-lymphoma. *Joint Bone Spine*. 2006;73:105-8.
41. Prochorec-Sobieszek M, Mielnik P, Wagner T, Chwalinska-Sadowska H. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT) of salivary glands and scleroderma: a case report. *Clin Rheumatol*. 2004;23:348-50.
42. Городецкий В.Р., Пробатова Н.А., Логвиненко О.А. и др. Ревматоидный артрит с синдромом Шегрена и MALT-лимфомой околоушной слюнной железы, ассоциированный с множественной миеломой. Описание случая и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2010;3:103-6 [Gorodetsky VR, Probatova NA, Logvinenko OA, et al. Rheumatoid arthritis with Sjogren's syndrome and MALT lymphoma of the parotid gland, associated with multiple myeloma: Description of a case and review of literature. *Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):103-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1423

Поступила 17.07.2019

Иммуносупрессивная терапия как фактор риска посттрансплантационного сахарного диабета

С.С. Аллазова¹, М.С. Новикова², О.Н. Котенко^{3,4}, Е.М. Шилов¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Московский городской нефрологический центр, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Резюме

Цель. Проанализировать режимы иммуносупрессивной терапии как фактора риска посттрансплантационного сахарного диабета (ПТСД) у реципиентов почки.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены данные 1367 реципиентов (755 мужчин и 612 женщин), которые прожили более одного года после аллогенной трансплантации почки и наблюдались в Московском городском нефрологическом центре с января 1989 по декабрь 2018 г. ПТСД установлен 178 (13%) пациентам на основании критериев Всемирной организации здравоохранения и Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association). Оценивались режимы иммуносупрессивной терапии с применением циклоспорина А, такролимуса, ингибиторов mTOR (и-mTOR), глюкокортикоидов у пациентов с ПТСД и без ПТСД. Для оценки влияния факторов риска применялись методы описательной статистики, вычислены отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты. ПТСД диагностирован у 105 мужчин и 73 женщин. ОШ для мужчин составило 1,19 (95% ДИ 0,87–1,64), ОШ для женщин – 0,84 (95% ДИ 0,61–1,15). На момент трансплантации средний возраст реципиентов почки в группе ПТСД был выше, чем в группе без ПТСД: 51 [43; 57] и 43 [32; 52] года соответственно ($p=0,0001$). Большая часть больных с ПТСД (82%) старше 50 лет, в то время как в группе без ПТСД доля больных аналогичного возраста составила 48,5% ($p=0,0001$). Среди пациентов без ПТСД достоверно чаще проводилась трансплантация почки от живого донора по сравнению с группой с ПТСД+ (7,1% против 1,1%; $p=0,001$). Среди реципиентов, получавших схему с циклоспорином А, сахарный диабет развился у 75 (42,1%), получавших такролимус – у 102 (57,3%; $p>0,05$). Шанс (риск развития) ПТСД у пациентов, получающих и-mTOR + такролимус, составил 3,2 (95% ДИ 1,47–6,78; $p=0,032$), а для пациентов, получающих и-mTOR + циклоспорин А, – 1,95 (95% ДИ 0,88–4,35; $p=0,044$).

Заключение. У 13% реципиентов после аллотрансплантации почки *de novo* развивался сахарный диабет. Возраст на момент аллогенной трансплантации почки, пол, а также применение такролимуса в сочетании с и-mTOR являются наиболее значимыми факторами риска развития ПТСД.

Ключевые слова: посттрансплантационный сахарный диабет, факторы риска, аллотрансплантация почки, инсулинорезистентность, такролимус, циклоспорин А, глюкокортикоиды.

Для цитирования: Аллазова С.С., Новикова М.С., Котенко О.Н., Шилов Е.М. Иммуносупрессивная терапия как фактор риска посттрансплантационного сахарного диабета. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 137–141. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200454

Immunosuppressive therapy as a risk factor for new-onset diabetes after transplantation

S.S. Allazova¹, M.S. Novikova², O.N. Kotenko^{3,4}, E.M. Shilov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Endocrinology Dispensary, Moscow, Russia;

³Municipal Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

⁴People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Aim. To analyze the modes of immunosuppressive therapy as a risk factor for new-onset diabetes after transplantation (NODAT) in kidney recipients.

Materials and methods. The retrospective analysis included data from 1367 recipients (755 men and 612 women) who lived more than one year after NODAT and were observed at the Moscow City Nephrology Center from January 1989 to December 2018. NODAT was established for 178 (13%) patients based on criteria from the World Health Organization and the American Diabetes Association. The modes of immunosuppressive therapy using cyclosporin A (CSA), tacrolimus (Tac), mTOR inhibitors, glucocorticoids in patients with NODAT and without NODAT were evaluated. To assess the impact of risk factors, descriptive statistics methods were used, the odds ratio (OR) and the 95% confidence interval (CI) were calculated.

Results. NODAT was diagnosed in 105 men and 73 women. The OR for men was 1.19 (95% CI 0.87–1.64), the OR for women was 0.84 (95% CI 0.61–1.15). At the time of transplantation, the average age of the kidney recipients in the NODAT group was higher than in the group without NODAT: 51 [43; 57] and 43 [32; 52] years, respectively ($p=0.0001$). Most patients with NODAT (82%) were older than 50 years, while in the group without NODAT, the proportion of patients of the same age was 48.5% ($p=0.0001$). Among patients without NODAT, transplantation of a kidney from a living donor was significantly more often compared with the group with NODAT+ (7.1% vs 1.1%; $p=0.001$). Among the recipients who received the regimen with CSA, diabetes developed in 75 (42.1%), those who received Tac in 102 (57.3%; $p>0.05$). The chance (risk of development) of NODAT in patients receiving i-mTOR + Tac was 3.2 (95% CI 1.47–6.78; $p=0.032$), and for patients receiving i-mTOR + cyclosporin A, the chance of development NODAT was 1.95 (95% CI 0.88–4.35; $p=0.044$).

Conclusion. 13% of recipients developed *de novo* kidney diabetes after allograft. Age at the time of allotransplantation, gender, as well as the use of tacrolimus in combination with i-mTOR are the most significant risk factors for the development of NODAT.

Keywords: new-onset diabetes after transplantation, risk factors, kidney allotransplantation, insulin resistance, tacrolimus, cyclosporin A, glucocorticoids.

For citation: Allazova S.S., Novikova M.S., Kotenko O.N., Shilov E.M. Immunosuppressive therapy as a risk factor for new-onset diabetes after transplantation. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 137–141. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200454

АТП – аллогенная трансплантация почки
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ГКС – глюкокортикоид
 ДИ – доверительный интервал
 и-mTOR – ингибитор mTOR
 ИСТ – иммуносупрессивная терапия
 НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе
 ОШ – отношение шансов

ПТСД – посттрансплантационный сахарный диабет
 СД – сахарный диабет
 Тс – такролимус
 ЦсА – циклоспорин А
 ADA (American Diabetes Association) – Американская диабетическая ассоциация
 HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

Введение

Ингибиторы кальциневрина – циклоспорин А (ЦсА) и такролимус (Тс) – являются основой современной иммуносупрессивной терапии (ИСТ), позволяя достичь более 90% одностольней выживаемости почечных трансплантатов. Однако эта терапия сопряжена с развитием сердечно-сосудистых, онкологических, инфекционных осложнений и посттрансплантационного сахарного диабета (ПТСД) [1]. В 2003 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Американской диабетической ассоциацией (American Diabetes Association – ADA) приняты и опубликованы принципы диагностики и лечения ПТСД или впервые возникшего сахарного диабета (СД) после трансплантации, основанные на критериях СД и нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) [2].

Показатели заболеваемости ПТСД в значительной степени зависят от продолжительности наблюдения, диагностических критериев и режима иммуносупрессии [3]. Известно, что не только преднизолон обладает мощным диабетогенным эффектом, но также иммуносупрессивный режим на основе Тс приводит к высокой частоте нарушений углеводного обмена у реципиентов почки [4]. Исследование, проведенное В. Маес и соавт., показало, что применение высоких доз Тс, острые отторжения и более высокий индекс массы тела являются наиболее важными факторами риска развития ПТСД [5].

Ф. Vincenti и соавт. (2007 г.) продемонстрировали, что распространенность ПТСД достигает 20,5% в течение первых 6 мес после аллогенной трансплантации почки (АТП), когда реципиенты получают максимально высокие дозы иммуносупрессантов [6]. Через 6 мес после трансплантации ежегодная заболеваемость СД становится аналогичной, выявляемой у пациентов, которые находятся в листе ожидания на трансплантацию почки, и составляет около 6% в год [7].

У реципиентов с ПТСД развиваются характерные для СД 2-го типа осложнения, которые диагностируют через 500–600 дней после его дебюта. Как следствие, ПТСД ассоциируется с плохим прогнозом из-за повышенного риска сердечно-сосудистых катастроф, потери трансплантата, смерти от потери трансплантата и смерти реципиента [8].

В настоящее время сведения по распространенности ПТСД в Российской Федерации и выявлению среди реципиентов почечного аллотрансплантата групп риска его разви-

тия ограничены данными небольших выборок отдельных трансплантационных центров и отделений. В связи с этим сохраняется актуальность получения и накопления подобных данных из крупных Российских центров, их анализа в сравнении с мировыми показателями, что позволит с учетом полученной информации стратифицировать риск развития СД после АТП, оптимизировать и индивидуализировать тактику ведения пациентов и в конечном итоге минимизировать развитие сердечно-сосудистых осложнений и увеличить выживаемость.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены данные реципиентов, которые прожили более одного года после АТП и наблюдались в Московском городском нефрологическом центре в период с января 1989 по декабрь 2018 г. Критерием исключения из исследования служил диагноз СД, установленный до проведения АТП. Всего в исследование включены 1367 пациентов: 755 мужчин (55,2%) и 612 женщин (44,8%).

Диагноз ПТСД устанавливался согласно критериям ВОЗ и ADA: глюкоза плазмы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (≥ 126 мг/дл); глюкоза плазмы крови при случайном определении в любое время суток вне зависимости от приема пищи $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл) либо $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл) через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста; уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$ [2]. На основании этих критериев ПТСД установлен 178 (13%) пациентам.

В качестве фактора риска оценивалась проводимая ИСТ с применением ЦсА, Тс, ингибиторов mTOR (и-mTOR), глюкокортикоидов (ГКС).

Использовались методы описательной статистики: для качественных признаков данные представлены в виде распределения частот, для количественных – среднее значение и стандартное отклонение. Для сравнения групп с и без ПТСД использовался критерий χ^2 и t-критерий Стьюдента; сила связи между признаками оценивалась с помощью коэффициента корреляции. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Вычислено отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистические данные обрабатывались с помощью программы IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, USA).

Результаты

Общая группа реципиентов почки состояла из 755 (55,2%) мужчин и 612 (44,8%) женщин ($p=0,28$). Распростра-

Сведения об авторах:

Новикова Мария Сергеевна – к.м.н., врач-нефролог ГБУЗ «Эндокринологический диспансер». ORCID: 0000-0003-1320-0565

Котенко Олег Николаевич – к.м.н., зам. глав. врача по нефрологической помощи ГБУЗ ГКБ №52, гл. внештат. специалист-нефролог ДЗМ Московского городского нефрологического центра, доц. каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО РУДН, гл. специалист по нефрологии Департамента здравоохранения г. Москвы. ORCID: 0000-0001-8264-7374

Шилов Евгений Михайлович – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2111-191X

Контактная информация:

Аллазова Сона Саттаровна – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел. +7(926)823-96-14; e-mail: tallisasoto@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-9319-8738

Таблица 1. Характеристика реципиентов АТП

Пациенты		ПТСД+ (n=178)	ПТСД- (n=1189)	p
Пол, (n, %)	муж.	105 (59)	650 (54,7)	0,28
	жен.	73 (41)	539 (45,3)	
Возраст на момент трансплантации, лет		51 [43; 57]	43 [32; 52]	0,0001
Возраст на момент исследования, лет		58 [52,75; 65]	50 [39; 59]	0,0001
Срок с момента АТП до исследования, годы		9 [5; 13]	7 [3; 11]	0,0001
Возраст, (n, %)	≤30	4 (2,2)	101 (8,5)	0,002
	31–40	11 (6,2)	219 (18,4)	0,0001
	41–50	17 (9,6)	293 (24,6)	0,0001
	≥51	146 (82,0)	576 (48,5)	0,0001

ПТСД+ - пациенты с ПТСД; ПТСД- – пациенты без ПТСД.

Таблица 2. Вид донорства у реципиентов почки в группах ПТСД+ и ПТСД-

	Живой донор (n=86)	Трупная почка (n=1281)	p
ПТСД+	2 (1,1%)	176 (98,8%)	0,001
ПТСД-	84 (7,1%)	1105 (92,9%)	

Таблица 3. Применяемые иммуносупрессивные препараты у реципиентов АТП

Иммуносупрессивная терапия, n (%)	ПТСД+ (n=178)	ПТСД- (n=1189)	p
ЦсА	75 (42,1)	484 (40,7)	>0,05
Тс	102 (57,3)	698 (58,7)	
Без ЦсА/Тс	1 (0,6)	7 (0,6)	
и-mTOR+	19 (10,7)	52 (4,4)	0,002
и-mTOR-	159 (89,3)	1137 (95,6)	
ГКС+	169 (94,9)	1164 (97,9)	0,033
ГКС-	9 (5,1)	25 (2,1)	

Таблица 4. Дозировки иммуносупрессивных препаратов, применяемых у реципиентов почки

ИСТ, мг	ПТСД+ (n=178)	ПТСД- (n=1189)	p
ЦсА	173,7±78,0	184,1±59,6	0,072
Тс	4,4±2,4	5,8±2,8	0,0001
и-mTOR	1,75±0,75	2,2±1,0	0,076
ГКС	5,1±2,7	5,3±2,0	0,083

ненность ПТСД среди пациентов, проживших более одного года с момента АТП, составила 13% (178 из 1367 пациентов).

ПТСД диагностирован у 105 мужчин (13,9% от всех мужчин) и 73 женщин (11,9% от всех женщин). ОШ для мужчин составило 1,19 (95% ДИ 0,87–1,64), ОШ для женщин – 0,84 (95% ДИ 0,61–1,15); **табл. 1**.

На момент трансплантации реципиенты почки в группе ПТСД были статистически значимо старше (**см. табл. 1**): средний возраст составил 51 (43; 57) год против 43 (32; 52) года в группе без ПТСД ($p=0,0001$). Большая часть больных с ПТСД (82%) старше 50 лет, в то время как в группе без ПТСД доля больных аналогичного возраста составила 48,5% ($p=0,0001$).

Частота развития ПТСД ассоциирована с видом донорства у реципиентов почки (**табл. 2**). Так, среди пациентов без ПТСД достоверно чаще проводилась трансплантация

почки от живого донора по сравнению с группой с ПТСД+ (7,1% против 1,1%; $p=0,001$).

Протокол ИСТ включал прием микофенолата мофетила/азатиоприна + ГКС в сочетании с ЦсА или Тс. ГКС применяли у 97,5% реципиентов почечного трансплантата. Схему с ЦсА получали 559 (41%) пациентов, с Тс – 800 (58,5%) реципиентов (**табл. 3**). Концентрации ЦсА и Тс в плазме поддерживались в пределах терапевтических значений в течение всего времени наблюдения. Восемь (0,5%) реципиентов получали ИСТ без применения ингибиторов кальциневрина. Среди реципиентов, получавших схему с ЦсА, СД развился у 75 (42,1%) пациентов, получавших Тс – у 102 (57,3%), разница незначима ($p>0,05$); 71 пациент (5,2%) получал и-mTOR.

Достоверных различий в средних дозах иммуносупрессивных препаратов в группах ПТСД+ и ПТСД- по приме-

Таблица 5. Применение и-mTOR в сочетании с ЦсА и Тс у пациентов с ПТСД и без ПТСД

ИСТ, n (%)	ПТСД+ (n=178)	ПТСД- (n=1189)	p
и-mTOR+Тс+	10 (5,6)	22 (1,9)	0,005
и-mTOR+Тс-	168 (94,4)	1167 (98,1)	
и-mTOR+ЦсА+	8 (4,5)	28 (2,3)	0,097
и-mTOR+ЦсА-	170 (95,5)	1161 (97,7)	

нию ЦсА ($173,7 \pm 78,0$ против $184,1 \pm 59,6$), и-mTOR ($1,75 \pm 0,75$ против $2,2 \pm 1,0$) и ГКС ($5,1 \pm 2,7$ против $5,3 \pm 2,0$) не выявлено ($p > 0,05$); табл. 4. Средняя доза Тс в группе ПТСД+ достоверно ниже по сравнению с группой ПТСД- ($4,4 \pm 2,4$ против $5,8 \pm 2,8$; $p = 0,0001$).

При анализе влияния режима ИСТ на частоту развития ПТСД оказалось (табл. 5), что у пациентов с ПТСД в протоколах иммуносупрессии достоверно чаще, чем у реципиентов почечного трансплантата без ПТСД (5,6% против 1,9%; $p = 0,005$), использовалось сочетание и-mTOR+Тс. В то же время у больных с ПТСД чаще, чем у пациентов без ПТСД, применяли режимы иммуносупрессии и-mTOR в сочетании с ЦсА (4,5% против 2,3%; $p = 0,097$). Шанс развития ПТСД у пациентов, получающих и-mTOR+Тс, составил 3,2 (95% ДИ 1,47–6,78; $p = 0,032$), а для пациентов, получающих и-mTOR+ЦсА, – 1,95 (95% ДИ 0,88–4,35; $p = 0,044$).

Обсуждение

В наше ретроспективное исследование для оценки факторов риска ПТСД (возраст, пол, режим ИСТ) вошли 178 пациентов с ПТСД, которые анализировались в сравнении с группой из 1189 лиц без ПТСД. По данным зарубежных исследований, ПТСД регистрируется у 4–25% пациентов [9, 10]. В нашем исследовании распространенность ПТСД составила 13% у лиц, проживших более одного года с момента трансплантации почки, что согласуется с зарубежными данными.

ПТСД чаще наблюдался у мужчин, чем у женщин ($n = 105$, 59% против $n = 73$, 41%; $p > 0,05$), что согласуется с мировыми данными [11].

Возраст – важный фактор риска развития ПТСД. Наши данные совпадают с представленными в литературе и демонстрируют корреляцию ПТСД с возрастом. Самая высокая заболеваемость ПТСД – 20,2% ($n = 146$) имела у пациентов старше 50 лет, минимальная – 3,8% ($n = 4$) и 4,8% ($n = 11$) – в группе до 30 и 31–40 лет соответственно. В исследовании F. Cosio и соавт. 2001 г. установлено, что у реципиентов старше 45 лет ПТСД развивается в 2,2 раза чаще, чем у тех, которые на момент трансплантации моложе [12].

Протокол ИСТ включал режимы с ЦсА или Тс. Оба препарата являются ингибиторами кальциневрина с аналогичным механизмом действия, образуя комплексы с FK506-связывающим белком 1В и циклофиллином соответственно, связываются с кальцинефрином, ингибируя его и его сигнальный путь [13]. Таким образом, ингибирование кальциневрина может лежать в основе развития ПТСД, вызванного прямым токсическим действием Тс и ЦсА. Тс может ингибировать экспрессию генов, участвующих в ремоделировании цитоскелета, мембранном транспорте, производстве аденозинтрифосфата и регулировании функции митохондрий, что влияет на секрецию инсулина [14]. Исследования

показали, что препараты ингибиторов кальциневрина оказывают токсическое воздействие на β -клетки поджелудочной железы [13, 14], их концентрация тесно коррелирует с НТГ, ПТСД и диабетическими осложнениями после трансплантации органов [15].

В первом открытом мультицентровом рандомизированном исследовании DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral C2 monitoring versus Tacrolimus) и представленных метаанализах [16] продемонстрировано, что заболеваемость ПТСД или нарушенная гликемия натощак по определению ВОЗ и ADA через полгода после трансплантации ниже при лечении ЦсА по сравнению с Тс (26% против 33,6%; $p = 0,046$). По результатам нашего исследования среди реципиентов, получавших схему с ЦсА, СД развился у 75 (42,1%) пациентов, получавших Тс – у 102 (57,3%), однако достоверной значимости не получено ($p > 0,05$).

В своем исследовании F. Vincenti и соавт. показали, что схемы ИСТ, включающие и-mTOR+Тс, приводили к увеличению частоты ПТСД на 33%, а при схеме и-mTOR+ЦсА – на 26% [17]. Полученные нами результаты совпадают: риск развития ПТСД у пациентов, получающих и-mTOR+Тс, составил 3,2 (95% ДИ 1,47–6,78; $p = 0,032$), а для пациентов, получающих и-mTOR+ЦсА, – 1,95 (95% ДИ 0,88–4,35; $p = 0,044$).

В 1964 г. T. Starzl впервые описал стимулирующую роль ГКС в развитии ПТСД у реципиентов почки. В настоящее время доказан дозозависимый диабетогенный эффект ГК [12]. По данным F. Tillmann и соавт., исследовавшим 400 пациентов после АТП, включение в режим ИСТ с ЦсА или Тс преднизолона в дозировке 5 мг/сут ассоциировано с повышением уровня HbA_{1c} и развитием НТГ, но не ПТСД [18].

F. Luan и соавт. 2008 г. в ретроспективном анализе базы данных Organ Procurement Transplant Network/Scientific Registry of Transplant Recipient (OPTN/SRTR), состоящей из более чем 25 тыс. реципиентов почечного трансплантата за период с января 2004 по декабрь 2006 г., показали, что иммуносупрессия без ГКС связана со значительным снижением вероятности развития ПТСД по сравнению с применением ГКС: кумулятивная заболеваемость ПТСД в течение 3 лет после трансплантации составила 12,3% среди тех, кто не получал ГКС по сравнению с 17,7% лиц, которым проводилась иммуносупрессия с применением ГКС ($p < 0,001$). В целом иммуносупрессия с применением ГКС на момент выписки из стационара связана с 42% увеличением риска развития ПТСД [19]. По результатам нашего исследования ИСТ без применения ГКС достоверно чаще наблюдалась в группе ПТСД+ (5,1% против 2,1%; $p = 0,033$), что, по-видимому, в большей степени связано с коррекцией дозы ГКС и последующей отменой вследствие развившегося ПТСД, так как изначально все пациенты получали ГКС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Данович Габриэль М. Пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. Трансплантация почки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; с. 227-60 [Danovitch Gabriel M. Handbook of kidney transplantation. Moscow: GEOTAR-Media, 2014; p. 227-60 (In Russ.)].
2. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J. New-onset diabetes after transplantation 2003 International Consensus Guidelines. *Diabetes Care*. 2004;27(3):805-12. doi: 10.2337/diacare.27.3.805
3. Ghisda L, Van Laecke S, Abramowicz MJ, et al. New-onset diabetes after renal transplantation: risk assessment and management. *Diabetes Care*. 2012;35(1):181-8. doi: 10.2337/dc11-1230
4. Choudhury PS, Mukhopadhyay P, Roychowdhary A, et al. Prevalence and Predictors of "New-onset Diabetes after Transplantation" (NO-DAT) in Renal Transplant Recipients: An Observational Study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019 May-Jun;23(3):273-7. doi: 10.4103/ijem.IJEM_178_19
5. Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, et al. Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: Analysis of incidence and risk factors. *Transplantation*. 2001;72:1655-61. doi: 10.1097/00007890-200111270-00014
6. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant*. 2007;7(6):1506-14. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01749.x
7. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, et al. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant*. 2003;3:590-8. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00082.x
8. Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, et al. Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2007;83(8):1027-34. doi: 10.1097/01.tp.0000259617.21741.95
9. Abdulrahman MM, Idris MA, Elhakimi WF, et al. New-onset diabetes after transplantation among renal transplant recipients at a new transplant center. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29(4):863-71. doi: 10.4103/1319-2442.239641
10. Bzoma B, Konopa J, Chamienia A, et al. New-onset Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation – A Paired Kidney Analysis. *Transplant Proc*. 2018;50(6):1781-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.119
11. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2009;9:S1-S155. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x
12. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, et al. Posttransplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int*. 2001;59(2):732-7. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.059002732.x
13. Dong M, Parsaik AK, Eberhardt NL, et al. Cellular and physiological mechanisms of new-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Diabet Med*. 2012;29(7):e1-e12. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03617.x
14. Soleimanpour SA, Crutchlow MF, Ferrari AM, et al. Calcineurin signaling regulates human islet β -cell survival. *J Biol Chem*. 2010;285(51):40050-9. doi: 10.1074/jbc.M110.154955
15. Ozbay LA, Smidt K, Mortensen DM, et al. Cyclosporin and tacrolimus impair insulin secretion and transcriptional regulation in INS-1E β -cells. *Br J Pharmacol*. 2011;162(1):136-46. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01018.x
16. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2004;4(4):583-95.
17. Vincenti FFS, Scheuermann E, Rostaing L, et al. DIRECT Investigators. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant*. 2008;7:1506-14.
18. Tillmann FP, Schmitz M, Rump LC, Quack I. Impact of low-dose steroids on HbA1c levels and development of pre-diabetes and NODAT in non-diabetic renal transplant recipients on long-term follow-up. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(4):771-7. doi: 10.1007/s11255-017-1754-0
19. Luan FL, Zhang H, Schaubel DE, et al. Comparative risk of impaired glucose metabolism associated with cyclosporine versus tacrolimus in the late posttransplant period. *Am J Transplant*. 2008;8:1871-7. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02328.x

Поступила 17.03.2020

Сравнительные возможности метода спекл-трекинг-эхокардиографии в двумерном и трехмерном режимах в выявлении субклинической кардиотоксичности у больных раком молочной железы

М.А. Саидова, А.А. Авалян, Е.В. Ошечкова, В.Н. Шитов, И.Е. Чазова

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

Резюме

Цель. Оценка деформационных свойств миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных раком молочной железы (РМЖ) исходно и после антрациклинсодержащей ХТ по данным 2D- и 3D-СТЭ (спекл-трекинг-эхокардиографии).

Материалы и методы. В исследование включены 99 больных тройным негативным РМЖ с артериальной гипертензией (АГ) и нормотонзией. Всем больным проводилась стандартная трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой систолической функции ЛЖ. Для оценки показателя глобальной продольной деформации ЛЖ как маркера кардиотоксичности применялась технология СТЭ в двумерном и трехмерном режимах. В трехмерном режиме СТЭ оценен новый параметр деформации – площадь глобальной деформации (GAS).

Результаты. Проведенное исследование показало, что у больных РМЖ для более точной оценки систолической функции ЛЖ (по показателю фракции выброса) целесообразно применение трехмерной ЭхоКГ. Сравнительный анализ выявил статистически значимо низкие значения глобальной продольной деформации по данным трехмерного режима СТЭ по сравнению с двумерным. В исследовании также оценен новый параметр деформации – GAS (%). У больных РМЖ при проведении ROC-анализа при значении $\geq -14,0$ показатель GAS в отношении развития субклинической кардиотоксичности показал чувствительность 81,5% и специфичность 73,3%.

Заключение. Преимуществом метода СТЭ в трехмерном режиме, в отличие от двумерного, является одновременная и более точная оценка фракции выброса ЛЖ. Значение дополнительного параметра деформации ЛЖ – GAS – требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: спекл-трекинг-эхокардиография, кардиотоксичность, химиотерапия.

Для цитирования: Саидова М.А., Авалян А.А., Ошечкова Е.В. и др. Сравнительные возможности метода спекл-трекинг-эхокардиографии в двумерном и трехмерном режимах в выявлении субклинической кардиотоксичности у больных раком молочной железы. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 142–147. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200431

Comparative capabilities of the speckle-tracking echocardiography technologies in two-dimensional and three-dimensional modes in the detection of subclinical cardiotoxicity in patients with breast cancer

M.A. Saidova, A.A. Avalyan, E.V. Oshchepkova, V.N. Shitov, I.E. Chazova

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Aim. The study was to assess the deformation properties of the left ventricle (LV) myocardium in patients with breast cancer initially and after anthracycline chemotherapy according to 2D and 3D speckle-tracking echocardiography (STE).

Material and methods. the study included 99 patients with triple negative breast cancer with hypertension and normotension. All patients underwent standard transthoracic echocardiography with assessment of systolic function of the LV. To assess the indicator of global longitudinal strain (GLS), as a marker of cardiotoxicity, STE was used in two- and three-dimensional modes. In the three-dimensional STE mode, a new strain parameter, the global area strain (GAS) was evaluated.

Results. The study showed that in patients with breast cancer for a more accurate assessment of LV systolic function (ejection fraction) it is advisable to use 3D-echocardiography. A comparative analysis revealed statistically significantly lower values of the GLS according to the three-dimensional mode of STE compared to two-dimensional. The study also evaluated a new strain parameter – GAS (%). In patients with breast cancer during ROC analysis with a value of ≥ -14.0 , the GAS indicator for the development of subclinical cardiotoxicity showed a sensitivity of 81.5% and a specificity of 73.3%.

Conclusion. the advantage of the STE in the three-dimensional mode, in contrast to the two-dimensional mode, is the simultaneous and more accurate assessment of LVEF. The value of the additional parameter of LV deformation – the area of deformation requires further study.

Keywords: speckle tracking echocardiography, cardiotoxicity, chemotherapy.

For citation: Saidova M.A., Avalyan A.A., Oshchepkova E.V., et al. Comparative capabilities of the speckle-tracking echocardiography technologies in two-dimensional and three-dimensional modes in the detection of subclinical cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 142–147. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200431

АГ – артериальная гипертензия
ДИ – доверительный интервал
ЛЖ – левый желудочек
РМЖ – рак молочной железы
ССС – сердечно-сосудистая система
СТЭ – спекл-трекинг-эхокардиография
ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ
ХТ – химиотерапия

ЭхоКГ – эхокардиография
2D-СТЭ – двумерный режим СТЭ
2D-ЭхоКГ – двумерная ЭхоКГ
3D-СТЭ – трехмерный режим СТЭ
3D-ЭхоКГ – трехмерная ЭхоКГ
GLS – глобальная продольная деформация
GAS (Global Area Strain) – площадь глобальной деформации

Введение

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания являются лидирующими причинами заболеваемости и смертности населения во многих странах мира [1]. Химиотерапия (ХТ) в сочетании с лучевой терапией и оперативным вмешательством улучшает выживаемость больных раком [2]. Вместе с тем ХТ оказывает неблагоприятное воздействие, в первую очередь на сердечно-сосудистую систему (ССС). Развитие этих неблагоприятных эффектов на ССС, проявляющихся в виде развития новых случаев или обострения ранее существующих сердечно-сосудистых заболеваний, обозначается кардиотоксичностью (собирательный термин), что, в свою очередь, нивелирует положительные результаты противоопухолевого лечения и ухудшает прогноз онкологических больных. Кардиотоксичность может варьировать от субклинической дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ) до тяжелой сердечной недостаточности с фатальным исходом. Период субклинического поражения миокарда ЛЖ может не проявляться симптомами сердечной недостаточности и не выявляться стандартным методом эхокардиографии (ЭхоКГ). Одними из наиболее кардиотоксичных химиопрепаратов являются антрациклиновые антибиотики, вызывающие необратимое повреждение кардиомиоцитов с развитием апоптоза [3].

Общепринятым методом оценки структурно-функционального состояния сердца является ЭхоКГ. В клинической практике для выявления кардиотоксичности используется определение фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) по данным двумерной ЭхоКГ (2D-ЭхоКГ). Показано, что показатель ФВ ЛЖ не является достаточно чувствительным в выявлении субклинической кардиотоксичности [4]. В последние годы предлагаются новые методы визуализации миокарда, позволяющие выявлять ранние признаки его поражения при ХТ. Одним из таких методов является технология спекл-трекинг-ЭхоКГ (СТЭ) с помощью которой оцениваются деформационные свойства миокарда ЛЖ [5]. Метод основан на анализе движения черных или белых пятен (speckle) на стандартном ЭхоКГ-изображении в течение сердечного цикла с помощью специального программного обеспечения. Качество визуализации обеспечивается высокой частотой смены кадров (50–100 кадр/с) [5]. В последние годы технология СТЭ может использоваться не только в двумерном, но и в трехмерном режиме сканирования. На сегодняшний день у онкологических больных наиболее изученным показателем является индекс глобальной продольной деформации (GLS) по данным двумерного режима СТЭ (2D-СТЭ). Показатель GLS зависит от возраста, пола больных, используемого ЭхоКГ-прибора [5–7]. Вместе с тем на основании ряда работ, выполненных у здоровых добровольцев, определены средние значения этого показателя, составляющие $\leq 20,0\%$ [5, 8]. Согласно отечественным и европейским рекомендациям диагностическим критерием развития субклинической кардиотоксичности считается снижение показателя GLS (по данным 2D-СТЭ) от исходного уровня $\geq 15\%$ [8, 9]. В январе 2020 г. опубликованы согласованные рекомендации ряда международных кар-

диоонкологических обществ, подытоживших опыт исследований, проведенных в 2015–2018 гг., в которых диагностическим критерием развития кардиотоксичности рекомендуется считать снижение $GLS \geq 12\%$ по данным 2D-СТЭ [2].

Возможности метода СТЭ в трехмерном режиме в выявлении кардиотоксичности на ранних стадиях мало изучены. Имеющиеся единичные работы показывают, что, в отличие от двумерного, трехмерный режим позволяет проводить одновременную оценку всех параметров деформации ЛЖ, что значительно упрощает процедуру анализа [10]. Кроме того, с помощью данной технологии можно определять новый параметр деформации – площадь глобальной деформации (Global Area Strain – GAS) [11, 12]. Предполагается, что 3D-СТЭ позволит более полно оценить состояние миокарда ЛЖ у больных раком молочной железы (РМЖ) при проведении ХТ [11, 12].

Цель исследования – оценка деформационных свойств миокарда ЛЖ у больных РМЖ исходно и после антрациклинсодержащей ХТ по данным 2D- и 3D-СТЭ.

Материалы и методы

В исследование включены 99 больных тройным негативным РМЖ (тип HER2) среднего возраста $48,7 \pm 0,8$ года.

Постановка диагноза РМЖ, назначение противоопухолевых препаратов и наблюдение за этими больными проводились в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Состояние ССС больных РМЖ до и после проведения всех 8 курсов ХТ обследовали в клинике НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии».

Критерии исключения из исследования: клинически значимые нарушение функции почек (креатинин крови > 130 ммоль/л, протеинурия); нарушение функции печени ($\uparrow$ аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы более чем в 3 раза от верхней границы нормы).

Все больные получали комбинированную ХТ, включающую доксорубицин (антрациклины), паклитаксел (таксаны) и цисплатин (производные платины).

Сравнительный анализ изучаемых параметров: ФВ ЛЖ (по данным 2D- и трехмерной ЭхоКГ – 3D-ЭхоКГ), GLS (по данным 2D- и 3D-СТЭ) и GAS (по данным 3D-СТЭ) проводился до и после восьминедельного лечения комбинированной ХТ в 2 группах больных РМЖ в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии (АГ). Разделение больных РМЖ на эти подгруппы обусловлено тем, что АГ, как установили в ряде исследований, является фактором риска развития кардиотоксичности [2, 9]. В группу 1 включены 29 больных АГ, которым назначена или скорректирована антигипертензивная терапия; в группу 2 включены 70 больных, у которых нет указаний на наличие АГ в анамнезе и при осмотре определялся нормальный уровень АД.

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом аппарате Vivid E9 (GE Healthcare, США) с использованием матричного секторного фазированного датчика M5S для регистрации изображений в 2D-режиме и датчика 4V-D – в 3D-режиме.

Для оценки систолической функции миокарда ЛЖ определялась ФВ ЛЖ из апикальной позиции в режиме четырех и двух камер (метод Simpson's Biplane).

GLS миокарда ЛЖ в 2D-СТЭ проводилась из апикальной позиции в четырех-, двух- и трехкамерном сечениях. Далее

Сведения об авторах:

Саидова Марина Абдулатиповна – д.м.н., проф., рук. отд. УЗМИ. ORCID: 0000-0002-3233-1862

Ощенко Елена Владимировна – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отд. гипертонии. ORCID: 0000-0002-3253-0669

Шитов Виктор Николаевич – мл. науч. сотр. отд. УЗМИ. ORCID: 0000-0002-8878-7340

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д.м.н., проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе. ORCID: 0000-0002-9822-4357

Контактная информация:

Авалян Ани Ашотовна – мл. науч. сотр. отд. УЗМИ. Тел.: +7(495)414-64-14; e-mail: ani_avalian@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0442-4495

Таблица 1. Оценка систолической функции ЛЖ по показателю ФВ ЛЖ (по данным 2D- и 3D-ЭхоКГ) у больных РМЖ с АГ и нормотонзией

Показатель	Больные РМЖ с АГ		Больные РМЖ с нормотонзией		Значение, <i>p</i>			
	до ХТ	после ХТ	до ХТ	после ХТ	<i>p</i> ₁₋₂	<i>p</i> ₃₋₄	<i>p</i> ₁₋₃	<i>p</i> ₂₋₄
	1	2	3	4				
ФВ ЛЖ, % (2D)	64,6 [60,9; 68,2]	59,0 [55,3; 65,9]	66,3 [63,3; 69,0]	61,8 [58,8; 64,1]	<0,05	<0,05	0,2	0,3
ФВ ЛЖ, % (3D)	62,8 [60,2; 63,6]	54,7 [54,4; 56,0]	62,9 [61,3; 65,3]	60,2 [57,5; 62,2]	<0,05	<0,05	0,3	<0,05

Здесь и далее на рис. 3 и в табл. 3: данные представлены в виде медианы (нижний квартиль; верхний квартиль).

Таблица 2. Диагностическая ценность ФВ ЛЖ по данным 2D- и 3D-ЭхоКГ в отношении кардиотоксичности

Показатель	Отрезное значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой	95% ДИ
ФВ ЛЖ (2 D)	≤58,2	43,2	79,3	0,63	0,528–0,730
ФВ ЛЖ (3 D)	≤56,7	81,0	80,0	0,82	0,676–0,924

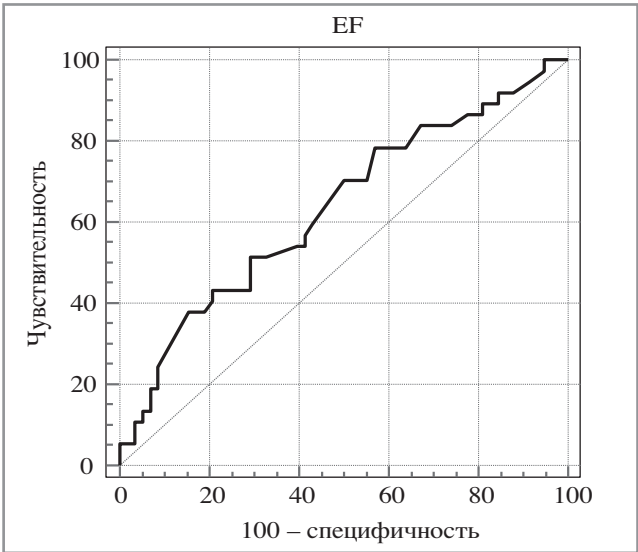


Рис. 1. Диагностическая значимость показателя ФВ ЛЖ по данным 2D-ЭхоКГ как маркера кардиотоксичности у больных РМЖ.

выполнялся количественный анализ изучаемых показателей при обработке изображений на рабочей станции EchoPacPC с использованием программы 2D Strain. Так как работа выполнена в период 2016–2019 гг., за диагностический критерий кардиотоксичности принимали снижение показателя от исходного уровня ≥15%. За нормальные показатели GLS принимались значения -20% [5, 6, 8].

Для оценки показателей GLS и GAS выполнялась регистрация трехмерных изображений с использованием матричного датчика 4V-D с частотой 25–50 кадр/с из апикальной четырехкамерной позиции с задержкой дыхания на выдохе. Далее проводился количественный анализ трехмерных изображений на рабочей станции EchoPac PC (GE Healthcare, США) с использованием программы 4D AutoLVQ. За диагностический критерий кардиотоксичности принимали снижение показателя GLS от исходного уровня ≥15%.

Статистический анализ данных

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica, версия 10 (StatSoft, США) и Medcalc, версия 5.0. Для параметров, имеющих нормаль-

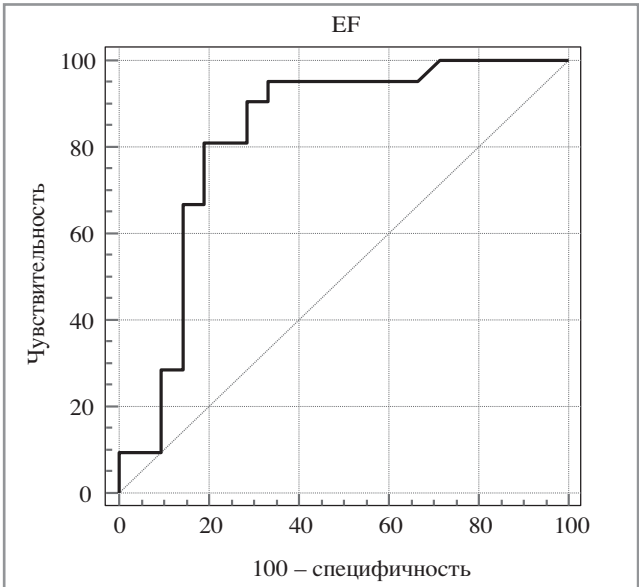


Рис. 2. Диагностическая значимость показателя ФВ ЛЖ по данным 3D-ЭхоКГ как маркера кардиотоксичности у больных РМЖ.

ное распределение, результаты представлены как M±Std, для параметров, имеющих распределение, отличное от нормального, – в виде медианы с 25 и 75 процентиллями (нижний и верхний квартили). Статистически значимыми считались различия при *p*<0,05. При нормальном распределении между собой данные сравнивались с помощью критерия Стьюдента. Если выборки не соответствовали нормальному распределению, использовали U-тест по методу Манна–Уитни (между группами) и критерий Вилкоксона (внутри группы).

Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков осуществлялась с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Для оценки диагностической значимости ЭхоКГ-параметров как маркеров субклинической кардиотоксичности применялся ROC-анализ. В качестве критерия диагностической значимости рассчитывали площадь под ROC-кривой, чувствительность и специфичность разделяющего значения.

Результаты

У больных РМЖ с АГ и нормотонзией показатели систолической функции миокарда ЛЖ по данным как 2D-, так и 3D-

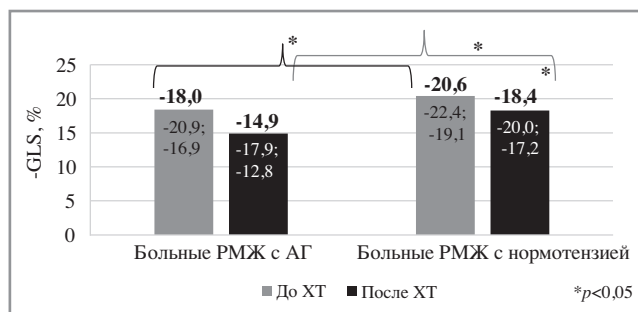


Рис. 3. Показатели GLS у больных РМЖ с АГ и нормотонзией до и после ХТ.

Здесь и далее в табл. 3: $p < 0,05$.

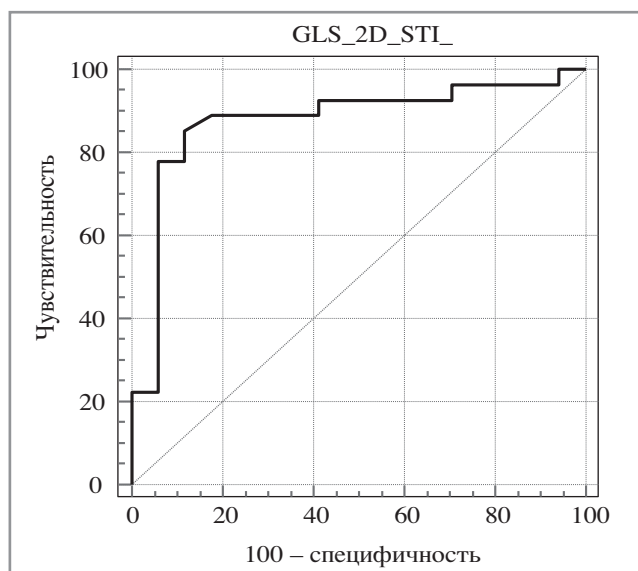


Рис. 5. Диагностическая значимость показателя GLS как маркера кардиотоксичности у больных РМЖ.

ЭхоКГ исходно находились в пределах нормальных значений (табл. 1). После ХТ только у 8 (7,0%) больных РМЖ зарегистрировано снижение ФВ ЛЖ $>10\%$ от исходного уровня и составляло в среднем $52,8 \pm 0,5\%$. Эти показатели находились в пределах нормальных значений систолической функции ЛЖ.

В трехмерном режиме получены статистически значимо более низкие значения ФВ ЛЖ, чем при 2D-ЭхоКГ. Проведенный ROC-анализ у больных РМЖ в отношении выявления кардиотоксичности показал более высокую чувствительность ФВ ЛЖ в трехмерном режиме (81,0%) по сравнению с 2D-ЭхоКГ (43,2%) при сопоставимых значениях специфичности (табл. 2; рис. 1, 2).

При оценке GLS ЛЖ (%) по данным 2D-СТЭ выявили, что показатель GLS исходно у больных РМЖ с АГ статистически значимо ниже нормальных значений и составил -18,0% [-20,9; -16,9], а также ниже показателя GLS, определяемого у больных РМЖ с нормотонзией (-20,6% [-22,4; -19,1]). После ХТ у всех больных РМЖ отмечали статистически значимое снижение GLS ЛЖ, более выраженное у больных РМЖ с АГ: -14,9% [-17,9; -12,8] против -18,3% [-20,0; -17,2]; рис. 3.

Диагностическое снижение $GLS \geq 15\%$ от исходного уровня выявили у 41,4% ($n=12$) больных РМЖ с АГ и у 24,3% ($n=17$) больных с нормотонзией. Снижение $\geq 12\%$ (критерий кардиотоксичности 2020 г.) от исходного уровня отмечался у 51,7% ($n=15$) больных АГ и у 37,1% ($n=26$) – с нормотонзией (рис. 4, см. на цветной вклейке). Следует

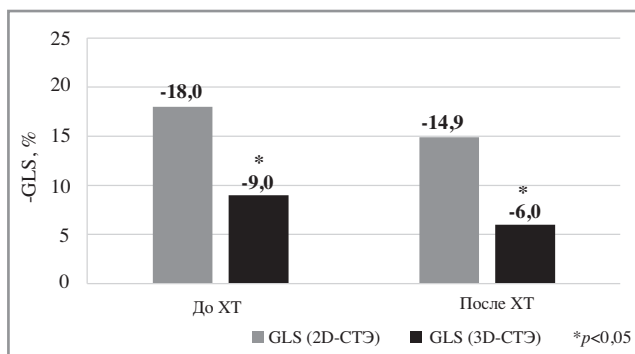


Рис. 6. Сравнение СТЭ по показателю GLS у больных РМЖ с АГ исходно и после ХТ.

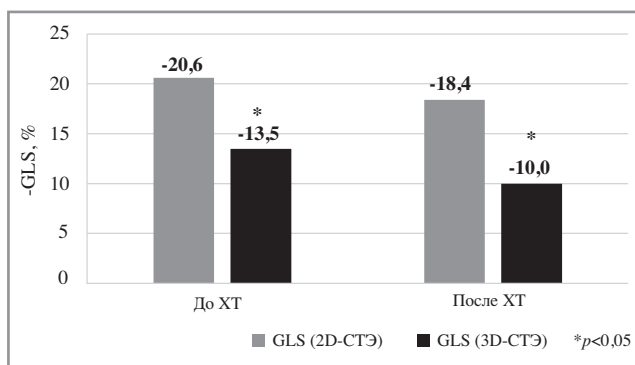


Рис. 7. Сравнение СТЭ по показателю GLS у больных РМЖ с нормотонзией исходно и после ХТ.

подчеркнуть, что у всех больных РМЖ в процессе лечения ХТ развилась анемия, более выраженная у больных с диагностическим снижением GLS.

Для определения чувствительности и специфичности показателя GLS в 2D-СТЭ как маркера развития субклинической кардиотоксичности у больных РМЖ проведен ROC-анализ. При пороговом значении показателя $GLS \geq -16,5\%$ чувствительность метода составила 85,2% и специфичность – 88,2% (площадь под кривой составила 0,87; 95% доверительный интервал – ДИ 0,743–0,956; $p < 0,05$); рис. 5.

На рис. 4 представлено кардиотоксическое воздействие ХТ в виде диагностического снижения показателя GLS (изменение цветового и числового значений деформации миокарда ЛЖ).

На следующем этапе работы проведена оценка показателей деформации по данным современной технологии 3D-СТЭ. У больных РМЖ в трехмерном режиме показатель GLS ниже аналогичного показателя по данным двумерного режима (рис. 6, 7).

У больных РМЖ с АГ как в 2D-, так и в 3D-СТЭ GLS ЛЖ исходно ниже аналогичного параметра у больных РМЖ с нормотонзией (табл. 3). Как уже сказано, по данным 2D-СТЭ для показателя GLS разработаны диагностические критерии развития субклинической кардиотоксичности, в то время как для 3D-СТЭ на сегодняшний день таких критериев нет. Это связано с новизной метода и недостаточно накопленным материалом. В данном исследовании для оценки показателя GLS в трехмерном режиме применены те же диагностические критерии, которые используются в двумерном режиме. Так, снижение GLS (3D-СТЭ) $\geq 15\%$ от исходного уровня отмечали у 45,0% (9/20) больных АГ и у 48,1% (13/27) с нормотонзией, а $\geq 12\%$ (новый диагностический критерий) от исходного уровня – у 55,0% (11/20) больных РМЖ с АГ и у 59,2% ($n=16/27$) больных с нормотонзией.

Таблица 3. Деформационные свойства ЛЖ по данным 3D-СТЭ у больных РМЖ с АГ и нормотонзией исходно и после антрациклинсодержащей ХТ

Показатель	Больные РМЖ с АГ (n=20)		Больные РМЖ с нормотонзией (n=27)		Значение, p			
	до ХТ	после ХТ	до ХТ	после ХТ	P ₁₋₂	P ₃₋₄	P ₁₋₃	P ₂₋₄
	1	2	3	4				
GLS, %	-9,0 [-10,5; -7,0]	-6,0 [-7,5; -5,0]	-13,5 [-15,0; -12,0]	-10,0 [-12,0; -7,0]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
GAS, %	-16,0 [-18,0; -14,0]	-12,0 [-14,5; -10,5]	-24,0 [-25,0; -20,0]	-17,0 [-20,0; -14,0]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Таблица 4. Корреляционные связи показателя GLS в 2D-СТЭ с показателями деформации в 3D-СТЭ у больных РМЖ с АГ и нормотонзией после ХТ

	GLS в 2D-СТЭ			
	больные РМЖ с АГ		больные РМЖ с нормотонзией	
	r	p	r	p
GLS (3D-СТЭ)	0,57	<0,05	0,61	<0,05
GAS (3D-СТЭ)	0,57	<0,05	0,62	<0,05

Примечание. Корреляционный анализ Spearman rank R.

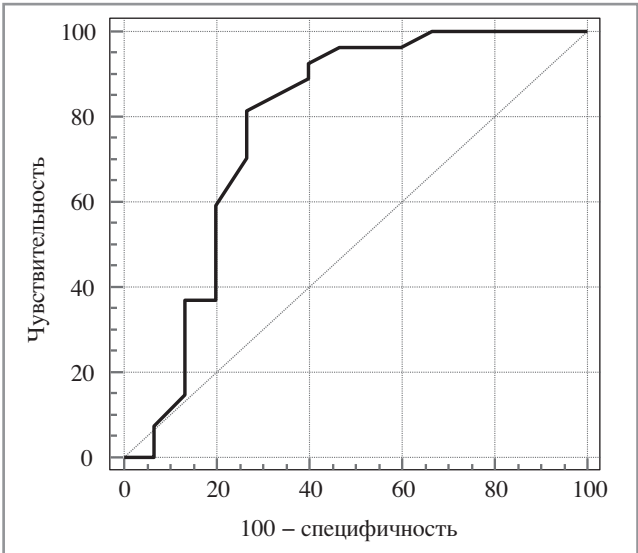


Рис. 8. Диагностическая значимость показателя GAS как маркера кардиотоксичности у больных РМЖ с чувствительностью 81,5%, специфичностью 73,3%.

Изучение нового показателя – GAS (%), – отражающего суммарную деформацию всех слоев миокарда каждого сегмента ЛЖ, по данным 3D-СТЭ показало следующее. У больных РМЖ с АГ исходно регистрировались статистически значимо более низкие его значения, чем у больных с нормотонзией ($p<0,05$). После ХТ степень снижения показателя GAS также более выражена у больных РМЖ с АГ (см. табл. 3).

При проведении корреляционного анализа между показателем GLS в 2D-СТЭ с показателями GAS и GLS в трехмерном режиме у больных РМЖ с АГ и нормотонзией отмечалась статистически значимая положительная корреляционная связь (табл. 4).

Оценка показателя GAS по данным 3D-СТЭ как маркера субклинической кардиотоксичности по данным ROC-анализа показала чувствительность, равную 81,5%, и специфичность – 73,3% (площадь под кривой 0,78; 95% ДИ 0,624–0,892; $p<0,05$) при значении $GAS\geq -14,0$ (рис. 8).

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что у больных РМЖ ФВ ЛЖ по данным 3D-ЭхоКГ имела более низкие значения по сравнению с 2D-ЭхоКГ. Проведенный ROC-анализ у больных РМЖ в отношении выявления кардиотоксичности (по снижению показателя $GLS>15\%$ от исходного уровня) показал высокую диагностическую ценность ФВ ЛЖ в трехмерном режиме (чувствительность составила 81,0%, специфичность – 80,0%) по сравнению с двумерным режимом. Таким образом, у больных РМЖ для более точной оценки систолической функции ЛЖ целесообразно применение трехмерной ЭхоКГ [13, 14].

Наиболее изученным показателем деформации миокарда ЛЖ как маркера развития субклинической кардиотоксичности при проведении ХТ у онкологических больных является показатель GLS по данным 2D-СТЭ [8, 9]. Деформация продольных волокон происходит вследствие изменения длины субэндокардиального продольного мышечного волокна во время его сокращения. Эти волокна наиболее уязвимы ввиду особенностей анатомии коронарного русла и оказываемого на них внутрисердечного давления [5, 16].

В проведенном исследовании показатель GLS в 2D-СТЭ статистически значимо снижался в процессе ХТ у всех больных РМЖ, достигая диагностического критерия $\geq 15\%$ у 29,3% больных РМЖ и $\geq 12\%$ (согласно рекомендациям 2020 г.) – у 41,4%. Эти данные согласуются с результатами ряда авторов [17, 18]. В литературе показатель GLS рекомендуется для оценки субклинической кардиотоксичности, индуцированной ХТ [7, 19, 20].

Параметры деформации миокарда ЛЖ по данным 3D-СТЭ, как показало данное исследование, исходно ниже аналогичных параметров в двумерном режиме. Несмотря на разные значения деформации, полученные в различных режимах СТЭ, корреляционный анализ между показателем GLS в двумерном режиме с показателями деформации в трехмерном режиме выявил статистически значимые корреляционные связи. Аналогично 2D-СТЭ по данным трехмерного режима также выявили статистически значимое снижение показателя GLS у всех больных РМЖ после ХТ. В данном исследовании для оценки показателя GLS в

трехмерном режиме впервые применены те же диагностические критерии, которые используются при его оценке в двумерном режиме. Так, снижение GLS (3D-СТЭ) $\geq 15\%$ от исходного уровня отмечали у 46,8% больных РМЖ, а $\geq 12\%$ от исходного уровня – у 57,4%.

В проведенном исследовании с использованием метода 3D-СТЭ изучен новый параметр – GAS, отражающий суммарную деформацию всех волокон миокардиального каркаса для каждого сегмента ЛЖ [10, 15, 19]. После ХТ отмечали статистически значимое снижение этого показателя у всех больных РМЖ. Проведенный ROC-анализ показал высокую диагностическую ценность параметра GAS (с чувствительностью 81,5%; специфичностью 73,3%, площадь под кривой – 0,78) в выявлении субклинической кардиотоксичности у больных РМЖ. Аналогичные результаты получены в исследовании J. Chen и соавт., в которое включены 83 больных РМЖ, получивших антрациклинсодержащую ХТ. Авторами показана высокая диагностическая ценность показателя GAS (чувствительность – 81,9%, специфичность – 80,3%, площадь под кривой – 0,815) для раннего выявления кардиотоксичности после ХТ [21]. В исследовании

P. Reant и соавт. получена положительная корреляция показателя GAS при 3D-СТЭ с ФВ ЛЖ, на основании чего авторы считают, что этот показатель отражает систолическую дисфункцию миокарда ЛЖ [22].

Следует подчеркнуть, что в доступной литературе имеются единичные работы по использованию 3D-СТЭ у онкологических больных, поэтому полученные нами данные следует считать приоритетными.

Заключение

Результаты исследования показали, что у больных РМЖ до и после завершения курсов антрациклинсодержащей ХТ с целью выявления субклинической кардиотоксичности целесообразно применение технологии СТЭ как в двумерном, так и в трехмерном режимах. Преимуществом метода 3D-, в отличие от 2D-СТЭ, является одновременная и более точная оценка ФВ ЛЖ. Значение дополнительного параметра деформации ЛЖ – GAS – требует дальнейшего изучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of Anticancer Treatments: Epidemiology, Detection, and Management. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:309-25. doi: 10.3322/caac.21341
- Curigliano G, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31:171-90. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023
- Pizzino F, Vizzari G, Bomzeret C, et al. Diagnosis of Chemotherapy Induced Cardiotoxicity. *J Patient Cent Res Rev*. 2014;121-7. doi: 10.17294/2330-0698.1025
- Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21:277-82. doi: 10.1093/annonc/mdq200
- Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Speckle-Tracking Echocardiography: A New Technique for Assessing Myocardial Function. *J Ultrasound Med*. 2011;30:71-8. doi: 10.7863/jum.2011.30.1.71
- Plana JC, et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:911-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012
- Авалян А.А., Саидова М.А., Ощепкова Е.В. и др. Современные подходы к выявлению ранней субклинической кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, у больных раком молочной железы. *Евразийский кардиологический журнал*. 2018;3:50-5 [Avalyan AA, Saidova MA, Oshchepkova E V, et al. Modern approaches to detecting early subclinical cardiotoxicity induced by chemotherapy in patients with breast cancer. *Eur Heart J*. 2018;3:50-5 (In Russ.)].
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211
- Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Вишняя М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Ч. I. Системные гипертензии. 2017;14(3):6-20 [Chazova IY, Tyulyandin SA, Vitsenia MV, et al. Clinical Manual for Diagnosis, Prevention and Treatment of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Part I. Systemic Hypertension. 2017;14(3):6-20 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-082X_14.3.6-20
- Kleijn SA, Mohamed FA Aly, Terwee CB, et al. O. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for automatic assessment of global and regional left ventricular function based on area strain. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:314-21. doi: 10.1016/j.echo.2011.01.014
- Seo Y, Ishizu T, Atsumi A, et al. Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Circ J*. 2014;1290-301. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0360
- Santoro C, et al. 2D and 3D strain for detection of subclinicalanthracyclinecardiotoxicity in breast cancerpatients: a balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;1-7. doi: 10.1093/ehj-ci/jex033
- Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, et al. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(20):1799-808. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.037
- Саидова М.А. Трехмерная эхокардиография: вчера, сегодня, завтра. *Consilium Medicum*. 2006;8(5):127-32 [Saidova MA. Three-dimensional echocardiography: yesterday, today, tomorrow. *Consilium Medicum*. 2006;8(5):127-32 (In Russ.)].
- Sorrentino R, Esposito R, Pezzullo E, et al. Real-time three-dimensional speckle tracking echocardiography: technical aspects and clinical applications. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2016;2016(7):147-58. doi: 10.2147/RRCC.S107374
- Radwan H, Hussein E. Value of global longitudinal strain by two dimensional speckle tracking echocardiography in predicting coronary artery disease severity. *Egypt Heart J*. 2017;69:95-101. doi: 10.1016/j.ehj.2016.08.001
- Ky B, Putt M, Sawaya H, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(8):809-16. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.061
- Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity in Chemotherapy-Treated Patients. *Am J Cardiol*. 2011;107(9):1375-80. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.006
- Song F-Y, Shi J, Guo Y, et al. Assessment of biventricular systolic strain derived from the two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography in lymphoma patients after anthracycline therapy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(6):857-68. doi: 10.1007/s10554-017-1082-6
- Boyd A, Stoodley P, Richards D, et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PLoS One*. 2017;12(4):1-15. doi: 10.1371/journal.pone.0175544
- Chen J, et al. Early Detection of Cardiotoxicity by 3D Speckle Tracking Imaging of Area Strain in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *Echocardiography*. 2019;36(9):1682-8. doi: 10.1111/echo.14467
- Reant P, Barbot L, Touche C, et al. Evaluation of global left ventricular systolic function using three-dimensional echocardiography speckle-tracking strain parameters. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(1):68-79. doi: 10.1016/j.echo.2011.10.009

Поступила 22.06.2020

Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19

В.Н. Антонов^{1,2}, Г.Л. Игнатова^{1,2}, О.В. Прибыткова^{1,2}, С.С. Слепцова³, Е.А. Стребкова^{4,5}, Е.А. Худякова⁶, А.И. Симакова^{7,8}, С.Ю. Рабев⁹, Е.П. Тихонова^{10,11}, Д.Ю. Курмаева¹², М.А. Петрушин¹³, А.С. Машков¹⁴, Е.В. Гаязова¹⁵, И.В. Яшева¹⁶, М.А. Андреев¹⁷, В.В. Хиновер¹⁸, А.Ю. Карпунин¹⁹, Б.В. Бережанский²⁰

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

²ГБУЗ «Областная клиническая больница №3», Челябинск, Россия;

³ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия;

⁴ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Россия;

⁶ОГБУЗ «Старооскольская окружная больница Святителя Луки Крымского», Старый Оскол, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;

⁸ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», Владивосток, Россия;

⁹КГБУЗ «Норильская межрайонная больница №1», Норильск, Россия;

¹⁰ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

¹¹КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича», Красноярск, Россия;

¹²ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов помощи», Пенза, Россия;

¹³ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница», Тверь, Россия;

¹⁴Московский клинический центр инфекционных болезней «Вороновское», Москва, Россия;

¹⁵ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №3» (Нижегородский гериатрический центр), Нижний Новгород, Россия;

¹⁶Временный инфекционный госпиталь по борьбе с коронавирусной инфекцией на базе РГБУЗ «Черкесская городская клиническая больница», Черкесск, Россия;

¹⁷БУ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия;

¹⁸ФГБУ «Федеральный сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, Красноярск, Россия;

¹⁹ГБУ РО «Областная клиническая больница», Рязань, Россия;

²⁰АО «Р-Фарм», Москва, Россия

Резюме

У большинства пациентов с COVID-19 наблюдаются симптомы от легких до умеренных, но примерно в 10% случаев имеет место тяжелое течение заболевания. Для нейтрализации и предупреждения «цитокинового шторма» активно используются ингибиторы интерлейкина-6 (ИЛ-6). Олокизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, относящееся к изотипу иммуноглобулина G4/каппа, селективно связывающееся с человеческим ИЛ-6 и эффективно его нейтрализующее.

Цель. Изучить эффективность и безопасность лекарственного препарата Артлегиа (олокизумаб) для лечения пациентов с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В анализ вошли данные 610 пациентов в возрасте 55,08±12,68 года, получавших в качестве упреждающей противовоспалительной терапии олокизумаб 160 мг/мл – 0,4 мл подкожно, однократно. Группу сравнения составили 511 больных в возрасте 55,23±11,23 года, получавших стандартную терапию, без применения ингибиторов ИЛ-6. Контрольные конечные точки: 1. Положительная клиническая динамика на день 7. 2. Динамика С-реактивного белка на 1, 2 и 7-й день терапии. 3. Длительность проведения кислородотерапии. 4. Количество дней госпитализации. 5. Число нежелательных явлений. 6. Исход заболевания.

Результаты. При развитии «цитокинового шторма» иммунные регуляторные события приводят к развитию либо защитного иммунного ответа, либо обострению воспалительного ответа. При применении упреждающей противовоспалительной терапии наблюдается воздействие на Т и В звенья иммунного процесса, имеющее как краткосрочное, так и, что самое главное, долгосрочное влияние. Данные аспекты требуют, несомненно, дальнейших исследований и наблюдений.

Заключение. Применение олокизумаба при новой коронавирусной инфекции COVID-19 продемонстрировало положительное влияние на клинические и лабораторные показатели. Прежде всего это влияние на выраженность клинических параметров, в виде улучшения общего состояния уже в первые сутки наблюдения, снижения температуры тела до нормальных значений. Динамика С-реактивного белка показывает значимое влияние ингибитора ИЛ-6 на системную воспалительную реакцию.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, упреждающая противовоспалительная терапия, олокизумаб.

Для цитирования: Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Прибыткова О.В. и др. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19. Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 148–154. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200522

Experience of olokizumab use in COVID-19 patients

V.N. Antonov^{1,2}, G.L. Ignatova^{1,2}, O.V. Pribytkova^{1,2}, S.S. Sleptsova³, E.A. Strebkova^{4,5}, E.A. Khudyakova⁶, A.I. Simakova^{7,8}, S.Yu. Rabets⁹, E.P. Tikhonova^{10,11}, D.Yu. Kurmaeva¹², M.A. Petrushin¹³, A.S. Mashkov¹⁴, E.V. Gayazova¹⁵, I.V. Yasheva¹⁶, M.A. Andreev¹⁷, V.V. Khinovker¹⁸, A.Yu. Karpunin¹⁹, B.V. Berezhanskiy²⁰

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

²Regional Clinical Hospital №3, Chelyabinsk, Russia;

³Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

⁴Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia;

⁵Samara State Medical University, Samara, Russia;

⁶St. Luke of Crimea Stary Oskol District Hospital, Belgorod Region, Stary Oskol, Russia;

⁷Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

⁸Territorial Clinical Hospital №2, Vladivostok, Russia;

⁹Norilsk Inter-District Hospital №1, Norilsk, Russia;

¹⁰Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

- ¹¹Karpovich Krasnoyarsk Inter-District Clinical Emergency Hospital, Krasnoyarsk, Russia;
¹²Penza Regional Clinical Tertiary Care Centre, Penza, Russia;
¹³Tver Region Regional Clinical Hospital, Tver, Russia;
¹⁴Voronovskoye Moscow Clinical Center for Infectious Diseases, Moscow, Russia;
¹⁵Nizhny Novgorod Region City Clinical Hospital №3 (Nizhny Novgorod Geriatric Center), Nizhny Novgorod, Russia;
¹⁶Temporary Infectious Diseases Hospital for Coronavirus Disease based at the Cherkess City Clinical Hospital, Cherkessk, Russia;
¹⁷Republican Tuberculosis Dispensary, Cheboksary, Russia;
¹⁸Siberian Clinical Research Center, Krasnoyarsk, Russia;
¹⁹Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russia;
²⁰R-Pharm JSC, Moscow, Russia

Most subjects with the COVID-19 experience mild to moderate symptoms, but approximately 10% of cases suffer from severe course of disease. IL-6 inhibitors are actively used to neutralize and prevent the "cytokine storm". Olokizumab is a humanized monoclonal antibody belonging to the G4/Kappa immunoglobulin isotype that selectively binds to human IL-6 and effectively neutralizes it.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of Artlegia (olokizumab) for the treatment of subjects with a disease caused by the SARS-COV-2 virus in a real-world clinical setting.

Materials and methods. The analysis included data of 610 subjects aged 55.08 ± 12.68 years who received olokizumab at a single dose of 160 mg/mL – 0.4 mL subcutaneously as a preemptive anti-inflammatory therapy. The comparison group included 511 subjects aged 55.23 ± 11.23 years who received standard therapy without IL-6 inhibitors. Control Endpoints: 1. Positive clinical changes on Day 7. 2. Changes in the CRP levels on Days 1, 2, and 7. 3. Duration of oxygen therapy. 4. Number of days in hospital. 5. Number of adverse events. 6. Disease outcome.

Results. If a "cytokine storm" occurs, immune regulatory events will trigger the development of either a protective immune response or an exacerbated inflammatory response. The use of preemptive anti-inflammatory therapy has both a short-term and, most importantly, a long-term effect on the T and B parts of the immune process. These aspects definitely require further research and observation.

Conclusion. The use of olokizumab to treat the new COVID-19 coronavirus disease has demonstrated a positive effect on clinical and laboratory parameters. Primarily, it affects the severity of clinical parameters by improving the general condition already on the first day of observation, and decreasing body temperature to normal values. The changes in the C-reactive protein levels show a significant effect of the IL-6 inhibitor on the systemic inflammatory response.

Keywords: new COVID-19 coronavirus infection, preemptive anti-inflammatory therapy, olokizumab.

For citation: Antonov V.N., Ignatova G.L., Pribytkova O.V., et al. Experience of olokizumab use in COVID-19 patients. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 148–154. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200522

ДИ – доверительный интервал
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 ИЛ – интерлейкин
 ИФН – интерферон
 КТ – компьютерная томограмма

СРБ – С-реактивный белок
 ЮИА – ювенильный идиопатический артрит
 JAK (janus kinases) – ингибиторы янус-киназ
 MAS (macrophage activation syndrome) – синдром активации макрофагов

В настоящее время весь мир живет в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, начавшейся в конце 2019 г. в китайской провинции Ухань [1]. У большинства пациентов наблюдаются симптомы от легких до умеренных, но примерно в 10% случаев отмечается тяжелое течение заболевания [2]. Сепсис, дыхательная недостаточность и острый респираторный дистресс-синдром являются частыми осложнениями COVID-19. Факторы риска, связанные с поступлением больных в отделение интенсивной терапии и смертью, включают пожилой возраст, сопутствующие заболевания, повышенный индекс массы тела, лимфопению и повышенный уровень трансаминаз, лактатдегидрогеназы, D-димера, ферритина [1]. Ранее это описывалось как синдром гиперцитокинемии, в котором гипервоспаление и полиорганная недостаточность возникают в результате чрезмерного высвобождения цитокинов вследствие неконтролируемой активации иммунной системы [3].

Ревматологи регулярно сталкиваются с данными проблемами при системном ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА), болезни Стилла у взрослых, системной красной волчанке и других системных заболеваниях. Синдром активации макрофагов (macrophage activation syndrome – MAS) – одна из форм синдрома «цитокинового шторма», развивается по крайней мере у 10% пациентов с системным ЮИА. По сравнению с пациентами с системным ЮИА без MAS пациенты с этим осложнением с большей вероятностью несут гетерозиготные варианты в генах, опосредующих высвобождение цитотоксических гранул из естественных киллеров (natural killer cells – NK) и CD8+ Т-клеток; двувалентные мутации этих генов вызывают наследственную форму

синдрома «цитокинового шторма», называемую семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом. Снижение цитотоксичности ухудшает клиренс инфицированных клеток и устранение активированных макрофагов, что приводит к массовому высвобождению провоспалительных медиаторов. Один из этих посредников, интерлейкин (ИЛ)-6, дополнительно ухудшает функцию NK-клеток. У пациентов наблюдается быстрое начало лихорадки, цитопении, коагулопатии, повышенных уровней трансаминаз, гиперферритинемии и полиорганной дисфункции. Исторически краеугольные камни лечения – глюкокортикоиды, внутривенный иммуноглобулин и циклоспорин. Идентификация ключевых медиаторов, управляющих MAS, включая ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-18 и интерферон (ИФН)-γ, открыла новую эру нейтрализации цитокинов, потенциально способствуя заметному снижению смертности [4].

ИЛ-6 представляет собой плеiotропный цитокин, который играет центральную роль в иммунной регуляции и воспалении [1]. Его важность в понимании как врожденных, так и адаптивных иммунных ответов подтверждается широким спектром клеток, секретирующих этот цитокин, включая моноциты, макрофаги, Т-клетки и В-клетки [5]. ИЛ-6 направляет регулируемый хемокинами транспорт лейкоцитов и индуцирует пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, а также продукцию антител В-клетками. ИЛ-6 также способствует переходу от врожденного иммунитета к адаптивному посредством регуляции активации, дифференцировки и пролиферации лейкоцитов [5]. ИЛ-6 взаимодействует с двумя рецепторами, gp80 [также известным как рецептор ИЛ-6 (IL-6R), CD126] и передающей сигнал молекулой ко-

рецептора gp130 (CD130), с образованием гексамерного сигнального комплекса. Считается, что образование этого сигнального комплекса представляет собой ступенчатый процесс, во время которого молекула ИЛ-6 сначала связывается с gp80 с образованием димера, а затем с gp130 с образованием гетеротримеров. Затем два гетеротримера объединяются с образованием окончательного активного гексамерного сигнального комплекса (gp80: ИЛ-6: gp130). Gp130 экспрессируется повсеместно, в то же время gp80 присутствует только на определенных субпопуляциях лейкоцитов и гепатоцитах. Биологические терапевтические стратегии включают блокаду рецепторов gp80 ИЛ-6 посредством использования тоцилизумаба или сарилумаба либо самого ИЛ-6, при применении олокизумаба [6]. Олокизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, относящееся к изотипу иммуноглобулина G4/каппа. Олокизумаб селективно связывается с человеческим ИЛ-6 и эффективно нейтрализует эффекты ИЛ-6 *in vivo* и *in vitro*. Олокизумаб изучен в серии многоцентровых международных исследований третьей фазы, где показаны его безопасность и эффективность при применении более чем у 2400 пациентов с ревматоидным артритом.

Сведения об авторах:

Игнатова Галина Львовна – д.м.н., проф., зав. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ, ГБУЗ ОКБ №3. ORCID: 0000-0002-0877-6554

Прибыткова Ольга Владимировна – к.м.н., зав. отд.-нием клин. фармакологии ГБУЗ ОКБ №3, гл. внештатный специалист – клинический фармаколог Управления здравоохранения администрации г. Челябинска. ORCID: 0000-0002-0818-9237

Слепцова Снежана Спиридоновна – д.м.н., доц., зав. каф. инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». ORCID: 0000-0002-0103-4750

Стребкова Елена Алексеевна – к.м.н., доц., зав. инфекционным отд.-нием №2 ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середякина», ФГБОУ ВО СГМУ, гл. внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции Минздрава Самарской области. ORCID: 0000-0002-0854-2264

Худякова Елена Алексеевна – зав. инфекционным отд.-нием ОГБУЗ «СОБ Святого Луки Крымского». ORCID: 0000-0002-4408-1581

Симакова Анна Ивановна – д.м.н., доц., зав. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО ТГМУ, ГБУЗ ККБ №2, гл. внештатный специалист по инфекционным болезням Приморского края. ORCID: 0000-0002-3334-4673

Рабец Станислав Юрьевич – зам. глав. врача по организационно-методической работе, врач – клинический фармаколог КГБУЗ НМБ №1. ORCID: 0000-0003-4853-4127

Тихонова Елена Петровна – д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», КГБУЗ «КМБСМП им. Н.С. Карповича». ORCID: 0000-0001-6466-9609

Курмаева Джемил Ясуповна – к.м.н., зам. глав. врача по мед. части ГБУЗ ПКОЦСВМП. ORCID: 0000-0001-7989-7647

Петрушин Максим Александрович – зав. отд.-нием анестезиологии-реанимации №3 ГБУЗ ОКБ. ORCID: 0000-0002-2780-5138

Машков Александр Сергеевич – зав. 6-м инфекционным отд.-нием МКЦИБ «Вороновское». ORCID: 0000-0003-3465-8372

Гаязова Елена Владимировна – врач-невролог ГБУЗ НО ГКБ №3. ORCID: 0000-0001-9621-3550

Яшева Инна Владимировна – зав. пульмонологическим отд.-нием Временного инфекционного госпиталя по борьбе с коронавирусной инфекцией на базе РКБУЗ ЧГКБ. ORCID: 0000-0002-2228-5137

Андреев Михаил Анатольевич – зам. глав. врача по мед. части БУ РПТД. ORCID: 0000-0002-4548-2598

Хиновкер Владимир Владимирович – к.м.н., зав. отд.-нием анестезиологии-реанимации ФГБУ ФСНКЦ. ORCID: 0000-0002-3162-6298

Карпунин Андрей Юрьевич – к.м.н., глав. врач ГБУ РО ОКБ. ORCID: 0000-0003-0837-8895

Бережанский Борис Витальевич – к.м.н., ст. мед. советник АО «Р-Фарм». ORCID: 0000-0002-2551-9584

Цель научной программы – изучить эффективность и безопасность лекарственного препарата Артлегиа (олокизумаб) для лечения пациентов с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных рутинной клинической практики в период госпитализации пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), с 31.05.2020 по 31.08.2020 в 19 клинических центрах Российской Федерации. В протокол включены данные 610 пациентов, получивших в качестве упреждающей противовоспалительной терапии препарат Артлегиа (олокизумаб), раствор для подкожного введения, 160 мг/мл – 0,4 мл, со стандартной терапией согласно критериям временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ, версия 7.

Критерии включения:

1. Возраст пациента ≥ 18 .
2. Подтвержденный диагноз COVID-19.
3. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки (КТ-1–3) или изменения на рентгенограмме органов грудной клетки объемом от 0 до 75% в сочетании с 2 и более критериями:
 - гипертермия $\geq 38^{\circ}\text{C}$;
 - проведение кислородотерапии;
 - С-реактивный белок (СРБ) ≥ 30 мг/л.

Группу контроля составили 511 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, которым назначали стандартную терапию согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ, версия 7, без упреждающей противовоспалительной терапии ингибиторами ИЛ-6 или янус-киназ (janus kinases – JAK). Для анализа использовали следующие данные, полученные из медицинских карт стационарных пациентов: возраст, пол, раса, дата госпитализации, отделение госпитализации и объем поражения легких – как критерии тяжести состояния пациента, день введения Артлегиа после появления первых признаков коронавирусной инфекции и после госпитализации в стационар, температура тела в день введения Артлегиа (день 0) и на 1, 2, 7-й день после инъекции, динамика СРБ на 1, 2 и 7-й день по сравнению с днем введения (день 0), введение других препаратов с иммуносупрессивным действием, используемых для лечения COVID-19 в течение данной госпитализации, необходимость и длительность проведения кислородотерапии и искусственной вентиляции легких, длительность лечения в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), длительность госпитализации, развитие нежелательных явлений и исход заболевания.

Контрольные конечные точки научной программы:

1. Положительная клиническая динамика на 7-й день, определявшаяся как число и доля пациентов со снижением температуры тела и СРБ на 7-й день или в предыдущий день, при отсутствии показателей на 7-й день.

Контактная информация:

Антонов Владимир Николаевич – д.м.н., проф. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ, ГБУЗ ОКБ №3. Тел.: +7(351)742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3531-3491

Таблица 1. Основные демографические данные пациентов

Параметр	Пациенты, получавшие терапию олокизумабом (n=610)	Пациенты контрольной группы (n=511)
Возраст		
n	610	511
M	55,08	55,23
95% ДИ	54,07–56,08	53,34–57,11
Пол, абс. (%)		
Женский	286 (46,89)	234 (45,8)
Мужской	324 (53,11)	277 (54,2)
Раса, абс. (%)		
Азиатская	71 (11,64)	64 (12,5)
Европеоидная	539 (88,36)	447 (87,5)
Госпитализация абс. (%)		
Общее отделение	525 (86,07)	508 (99,4)
ОРИТ	85 (13,93)	5 (0,6)
Изменения по МСКТ на момент госпитализации, абс. (%)		
КТ-1	43 (7)	24 (4,7)
КТ-2	316 (51,8)	357 (69,9)
КТ-3	251 (41,2)	130 (25,4)
Длительность O ₂ -терапии	8,33 (ДИ 95%, 7,88–8,77)	9,07 (ДИ 95%, 8,56–9,46)
Количество дней госпитализации, общее	17,68 (ДИ 95%, 17,17–18,18)	19,04 (ДИ 95%, 18,21–19,87)*
Количество дней госпитализации после применения упреждающей противовоспалительной терапии	14,31 (ДИ 95%, 13,83–14,80)	15,74 (ДИ 95%, 15,12–16,35)*
Число нежелательных явлений, абс. (%)	15 (2,46)	23 (4,5)
Исход заболевания, абс. (%)		
Выздоровление	596 (97,7)	490 (95,9)
Летальный исход	14 (2,3)	21 (4,1)

*p<0,05.

2. Динамика СРБ в 1, 2 и 7-й день терапии.
3. Длительность проведения кислородотерапии.
4. Количество дней госпитализации.
5. Число нежелательных явлений.
6. Исход заболевания.

Если какие-либо данные, собираемые в рамках этой программы, оказались недоступны, то они считались отсутствующими. Поскольку в рамках программы проводили анализ динамики состояния пациента, у включенных пациентов не могло быть отсутствующих данных на день введения препарата Артлегия даже при наличии данных за все последующие дни.

Все данные проанализировали с помощью методов описательной статистики как в целом в общей группе пациентов, так и в определенных подгруппах. Описательная статистика для количественных переменных включала среднее значение, стандартное отклонение (SD), медиану, 1 и 3-й квартили, минимальное и максимальное значения и число валидных наблюдений (N). Качественные показатели представлены в виде частот и долей в процентах; также представлены 95% доверительные интервалы (ДИ) вокруг точечной оценки (где применимо). Статистическую значимость межгрупповых различий качественных (категориальных) показателей оценивали при помощи точного критерия Фишера или критерия χ^2 , количественных – при помощи критерия Краскела–Уоллиса и критерия Данна для межгрупповых сравнений.

Результаты

Демографическая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

Основные клинические характеристики пациентов представлены в **табл. 2**.

Анализ динамики снижения температуры тела показал следующие результаты: в подгруппе, получавшей упреждающую противовоспалительную терапию олокизумабом, у 92,1% (n=562) пациентов в 1-е сутки наблюдалось снижение до нормальных или субфебрильных цифр. К 7-м суткам наблюдения данный показатель имел стойкую положительную динамику у 590 (96,7%) больных. В подгруппе пациентов, получавших стандартную терапию, без применения ингибиторов ИЛ-6, к 7-му дню наблюдения нормализация температуры тела диагностировалась только в 61,8% случаев.

Динамика уровня СРБ при применении олокизумаба показывала выраженную тенденцию к его снижению в 89,8% случаев в сравнении с 21,9% у пациентов на стандартной терапии. Данные изменения имели статистически значимые различия.

Положительную клиническую динамику на 7-й (или предшествующий) день с момента введения препарата Артлегия зарегистрировали у 592 (97,21%) пациентов (**табл. 3**). Среди пациентов с КТ-1, КТ-2 или КТ-3 число лиц с положительной клинической динамикой на 7-й (или предшествующий) день с момента введения препарата Артлегия составило 40 (95,24%), 308 (97,47%) и 244 (97,21%). Статистически значимые

Таблица 2. Динамика основных клинических характеристик пациентов к 7-му дню наблюдения

Исследуемый параметр	Пациенты, получавшие терапию олокизумабом (n=610), абс. (%)		Пациенты контрольной группы (n=511), абс. (%)		Достоверность, p
	1-е сутки	7-е сутки	1-е сутки	7-е сутки	
Снижение температуры тела	562 (92,1)	590 (96,7)	84 (16,4)	316 (61,8)	<0,05
Снижение уровня СРБ	441 (72,3)	548 (89,8)	67 (13,1)	112 (21,9)	<0,05

Таблица 3. Положительная клиническая динамика на 7-й день (всего и по КТ)

Группа	КТ-1	КТ-2	КТ-3	Всего	Достоверность
Пациенты, получавшие терапию олокизумабом (n=610)	40 (95,24%)	308 (97,47%)	244 (97,21%)	592 (97,21%)	0,632 (f)
Пациенты контрольной группы (n=511)	11 (45,8%)	134 (37,5%)	87 (66,9%)	232 (45,4%)	0,411 (f)
Достоверность	0,002 (f)*	0,001 (f)*	0,002 (f)*	0,002 (f)*	

*(f) – критерий Фишера.

Таблица 4. Длительность госпитализации после введения олокизумаба (всего и по КТ)

Параметр	КТ-1	КТ-2	КТ-3	Всего	Сравнение
n	43	316	251	610	
M	11,88	13,53	15,71	14,31	
CO	4,02	5,40	6,93	6,12	
95% ДИ	10,65–13,12	12,93–14,13	14,85–16,57	13,83–14,80	<0,001(kw)*
Мин.–макс.	7,00–25,00	2,00–36,00	3,00–53,00	2,00–53,00	
Me	11,00	13,00	15,00	13,00	
Q1–Q3	9,00–13,00	10,00–17,00	11,00–19,00	10,00–17,00	

*(kw) – критерий Краскела-Уоллиса.

различия частоты положительной динамики у пациентов с КТ-1, КТ-2 или КТ-3 отсутствовали ($p=0,632$). У пациентов контрольной группы наблюдалась менее выраженная положительная динамика, представленная в табл. 3, имеющая достоверные статистические различия по сравнению с группой терапии олокизумабом.

Средняя длительность госпитализации после введения препарата Артлегия составила $14,31 \pm 6,12$ (от 2 до 53) дня (табл. 4); при этом у пациентов с КТ-1 ($n=43$), КТ-2 ($n=316$) или КТ-3 ($n=251$) данный показатель достигал $11,88 \pm 4,02$ (от 7 до 25), $13,53 \pm 5,40$ (от 2 до 36) и $15,71 \pm 6,93$ (от 3 до 53) дня соответственно ($p<0,001$).

У пациентов с КТ-1, не получавших дополнительной терапии ($n=10$) или получавших кортикостероиды ($n=32$), средняя длительность госпитализации после введения препарата Артлегия составила $14 \pm 3,94$ (от 7 до 20) и $10,81 \pm 3,04$ (от 7 до 19) дня соответственно ($p=0,014$). У пациентов с КТ-2, не получавших дополнительной терапии ($n=39$), получавших кортикостероиды ($n=265$) или кортикостероиды и ингибиторы JAK ($n=11$), средняя длительность госпитализации после введения препарата Артлегия составила $11,72 \pm 3,77$ (от 2 до 21), $13,45 \pm 5,25$ (от 5 до 36) и $21,64 \pm 7,27$ (от 13 до 34) дня соответственно ($p<0,001$). У пациентов с КТ-3, не получавших дополнительной терапии ($n=10$), получавших кортикостероиды ($n=234$) или кортикостероиды и ингибиторы JAK ($n=7$), средняя длительность госпитализа-

ции после введения препарата Артлегия составила $12,10 \pm 5,78$ (от 3 до 20), $15,61 \pm 6,65$ (от 7 до 53) и $24,43 \pm 10,95$ (от 13 до 39) дня соответственно ($p=0,014$).

Длительность кислородотерапии после введения препарата Артлегия в исследуемой популяции ($n=586$) составляла $8,33 \pm 5,48$ (от 1 до 35) дня. При анализе подгрупп пациентов с КТ-1 ($n=38$), КТ-2 ($n=303$) или КТ-3 ($n=245$) средняя длительность кислородотерапии после введения препарата Артлегия составляла $6,42 \pm 4,16$ (от 1 до 22), $7,59 \pm 4,74$ (от 1 до 32) и $9,53 \pm 6,24$ (от 1 до 35) дня. Различия длительности кислородотерапии после применения препарата Артлегия при группировке по КТ статистически значимы ($p<0,001$); табл. 5. Длительность кислородотерапии после введения препарата Артлегия у пациентов, получавших терапию кортикостероидами и ингибиторами JAK, статистически значимо выше, чем у пациентов, получавших терапию кортикостероидами, или у пациентов, не получавших дополнительной терапии ($p<0,001$ в обоих случаях). Кислородотерапия в контрольной группе составила $9,07 \pm 6,21$ дня, без статистически достоверных различий с аналогичными показателями группы Артлегии.

Нежелательные явления в группе получавших препарат Артлегия зарегистрировали у 15 (2,46%) пациентов, каждый из которых получал дополнительную терапию кортикостероидами; у 11 (3,50%) из них нежелательные явления возникли до применения препарата Артлегия. В исследуемой

Таблица 5. Длительность кислородотерапии после введения олокизумаба (всего и по КТ)

Параметр	КТ-1	КТ-2	КТ-3	Всего	Сравнение
n	38	303	245	586	
M	6,42	7,59	9,53	8,33	
CO	4,16	4,74	6,24	5,48	
95% ДИ	5,05–7,79	7,06–8,13	8,74–10,31	7,88–8,77	<0,001(kw)*
Мин.–макс.	1,00–22,00	1,00–32,00	1,00–35,00	1,00–35,00	
Me	5,50	6,00	8,00	7,00	
Q1–Q3	4,00–7,00	5,00–10,00	5,00–13,00	5,00–10,00	

*(kw) – критерий Краскела-Уоллиса.

Таблица 6. Частота развития летальных исходов (всего и по КТ)

Параметр	КТ-1	КТ-2	КТ-3	Всего	Сравнение
Да	1 (2,33%)	1 (0,32%)	12 (4,78%)	14 (2,30%)	
Нет	42 (97,67%)	315 (99,68%)	239 (95,22%)	596 (97,70%)	<0,001(f)*

*(f) – критерий Фишера.

популяции зарегистрировали 14 (2,30%) летальных исходов, произошедших у 14 (2,64%) пациентов, получавших кортикостероиды: из них 13 (1 пациент с КТ-1, 1 пациент с КТ-2 и 11 пациентов с КТ-3) находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в то время как 1 пациенту (с КТ-3) ИВЛ не проводили. Таким образом, подавляющее большинство летальных исходов зарегистрировали у пациентов, которым проводили ИВЛ, что подтверждает связь возникновения летальных исходов с тяжестью состояния больных, но не с проводимой терапией. В 1 (0,16%) случае зарегистрировано снижение числа лейкоцитов.

В ходе исследования летальные исходы зарегистрировали у 14 (2,30%) пациентов, из которых 1 (2,33%) – с КТ-1, 1 (0,32%) – с КТ-2 и 12 (4,78%) – с КТ-3. Различия в частоте возникновения летальных исходов при группировке по КТ статистически значимы ($p < 0,001$); табл. 6.

У пациентов с КТ-1 зарегистрирован 1 (2,38%) летальный исход, произошедший у 1 (3,12%) пациента, получавшего кортикостероиды. У пациентов с КТ-2 также зарегистрирован 1 (0,32%) летальный исход, произошедший у 1 (0,38%) пациента, получавшего кортикостероиды. У пациентов с КТ-3 зарегистрировали 12 (4,78%) летальных исходов, которые также произошли у 12 (5,13%) пациентов, получавших кортикостероиды. Статистически значимые межгрупповые различия отсутствовали ($p = 1,00$). При этом пациенты в группе терапии олокизумабом были исходно с более тяжелым течением заболевания.

Обсуждение

Последние публикации по изучению воспалительных реакций легочной ткани на воздействие нового коронавируса убедительно свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 отличается от других коронавирусов своей способностью реплицироваться в легочной ткани, ускользать от противовирусных эффектов ИФН I и ИФН III, активировать врожденные реакции и индуцировать выработку цитокинов, необходимых для набора клеток адаптивного иммунитета [1]. Переход между врожденным и адаптивным иммунными ответами имеет решающее значение для клинического прогресса инфекции SARS-CoV-2. Именно в этот критический момент иммунные регуляторные события, все еще плохо изученные, приведут к развитию либо защитного иммунного ответа, либо обострения воспалительного ответа [7, 8]. Защитный

ответ зависит от Т-клеток, при этом CD4 помогает В-клеткам, направленным на производство специфических нейтрализующих антител, и цитотоксическим клеткам CD8, способным устранять инфицированные клетки. Стоит отметить, что 80% инфицирующих клеток COVID-19 – это CD8 [9]. Напротив, дисфункциональная реакция, неспособная подавить репликацию вируса и элиминацию инфицированных клеток, может привести к обострению воспалительной реакции, а она – к «цитокиновому шторму», клинически проявляющемуся тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом и системными последствиями, такими как диссеминированная внутрисосудистая коагуляция. В модели заражения приматов SARS-CoV показано, что вирус реплицировался в легких до 10-го дня после инфицирования; но, как ни странно, воспаление легких являлось более интенсивным после выведения вируса, достигнув пика на 14-й день и оставаясь таковым до 28-го дня. Эти результаты предполагают, что ранняя фаза, зависящая от репликации вируса, действительно происходит, тогда как более поздняя вирусно-независимая, иммунозависимая фаза, похоже, сопровождается обострением воспалительного компонента. Вирусно-независимая фаза объяснена воспалительной реакцией, вторичной по отношению к ингибированию ACE2, или аутоиммунным феноменом из-за распространения эпитопа, вызванного длительным разрушением ткани [10, 11].

При применении упреждающей противовоспалительной терапии наблюдается воздействие на оба звена иммунного процесса, имеющее как краткосрочное, так и, что самое главное, долгосрочное влияние. Данные аспекты требуют, несомненно, дальнейших исследований и наблюдений.

Выводы. Применение олокизумаба при новой коронавирусной инфекции COVID-19 продемонстрировало положительное влияние на клинические и лабораторные показатели. Прежде всего это влияние на выраженность клинических параметров, в виде улучшения общего состояния уже в 1-е сутки наблюдения, снижения температуры тела до нормальных значений. Динамика СРБ показывает значимое влияние ингибитора ИЛ-6 на системную воспалительную реакцию.

Заключение

Первые результаты научной программы по изучению эффективности и безопасности лекарственного препарата

Артлегиа (олокизумаб) для лечения пациентов с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), в условиях реальной клинической практики показали возможность влиять на один из основных патогенетических компонентов развития COVID-19 – воспаление. Продemonстрирована клиническая и лабораторная эффективность препарата.

Полученные результаты дают повод к дальнейшему научному поиску и организации долгосрочных и более масштабных клинических исследований.

Конфликт интересов.

Б.В. Бережанский является сотрудником ОА «Р-Фарм».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1441. doi: 10.3389/fimmu.2020.01441
2. Pascarella G, Strumia A, Piliego Ch, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288(2):192-206. doi: 10.1111/joim.13091
3. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, et al. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol.* 2020;11:1446. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446
4. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, et al. *Cytokine.* 2020;133:155151. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155151
5. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020;75:1564-81. doi: 10.1111/all.14364
6. Shaw S, Bourne T, Meier C, et al. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs.* 2014;6(3):774-82. doi: 10.4161/mabs.28612; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24670876>
7. Manjili RH, Zarei M, Habibi M, Manjili MH. COVID-19 as an acute inflammatory disease. *J Immunol.* 2020;205:12-9. doi: 10.4049/jimmunol.2000413
8. Felsenstein S, Herbert AJ, McNamara SP, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020;215:108448. doi: 10.1016/j.clim.2020.108448.
9. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92:424-32. doi: 10.1002/jmv.25685
10. Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol.* 2005;5:917-27. doi: 10.1038/nri1732
11. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings TDM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun.* 2020;11(1):4704. doi: 10.1038/s41467-020-18450-4

Поступила 20.11.2020

Оценка клинической эффективности местной антибактериальной терапии в лечении острого бактериального риносинусита

Т.В. Банашек-Мешерякова, Ф.В. Семенов

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Резюме

Цель. Сравнительная оценка эффективности использования назального спрея Полидекса с фенилэфрином в лечении пациентов с острым бактериальным риносинуситом.

Материалы и методы. В статье представлены результаты клинического исследования 100 пациентов с острым бактериальным риносинуситом средней степени тяжести – 37 (37%) мужчин, 63 (63%) женщины в возрасте от 15 до 53 лет. Пациенты рандомизированы на 2 группы по 50 человек. В основной группе участники исследования получали системную антибактериальную терапию и назальный спрей топического действия Полидекса с фенилэфрином. В контрольной группе – системную антибактериальную терапию и местные деконгестанты длительного действия. Критерием оценки эффективности послужило статистически достоверное различие клинических и лабораторных показателей контрольной и основной групп.

Результаты и заключение. Исследование подтвердило выраженный противовоспалительный, антимикробный эффекты препарата Полидекса с фенилэфрином, сделаны выводы о его клинической эффективности, переносимости, безопасности, что позволяет добиться полного разрешения патологического процесса в большем количестве случаев.

Ключевые слова: острый синусит, риносинусит, антибиотикотерапия, местная терапия, Полидекса с фенилэфрином.

Для цитирования: Банашек-Мешерякова Т.В., Семенов Ф.В. Оценка клинической эффективности местной антибактериальной терапии в лечении острого бактериального риносинусита. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 155–159. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.000834

Evaluation of the clinical efficacy of local antibacterial therapy in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis

T.V. Banashek-Meshcheriakova, F.V. Semyonov

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Aim. To evaluate the clinical efficacy of Polydexa with phenylephrinum in the complex treatment of moderate acute bacterial rhinosinusitis. **Materials and methods.** The article presents the results of a clinical study of 100 patients with moderate acute bacterial rhinosinusitis – 37 (37%) men, 63 (63%) women aged 15 to 53 years. The patients were randomized into 2 groups of 50 people each. In the study group, patients received systemic antibiotic therapy and a topical nasal spray of Polydexa with phenylephrinum. The control group received systemic antibacterial therapy and long-acting local decongestants. The evaluation criteria were statistically significant differences in clinical and laboratory parameters of the control and main groups.

Results and conclusion. The pronounced anti-inflammatory, antimicrobial effects of the drug were confirmed; conclusions were drawn about the clinical efficacy, tolerability, safety of Polydexa with phenylephrinum and allows to achieve complete resolution of the pathological process in more cases.

Keywords: acute sinusitis, rhinosinusitis, antibiotic therapy, local therapy, Polydexa with phenylephrinum.

For citation: Banashek-Meshcheriakova T.V., Semyonov F.V. Evaluation of the clinical efficacy of local antibacterial therapy in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 155–159. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.000834

ОБРС – острый бактериальный риносинусит

ФЭ – фенилэфрин

Введение

Множество статей, рекомендаций и исследований посвящено лечению острого бактериального риносинусита (ОБРС) как одного из наиболее распространенных заболеваний в структуре ЛОР-патологии. Так, в Европе ежегодно острый риносинусит поражает 1–5% взрослого населения, в России заболевают около 10 млн человек [1, 2]. Сложность при лечении пациентов с данной патологией заключается как в повышении аллергического фона населения, снижении специфической и неспецифической резистентности организма, так и в усилении вирулентности патогенной флоры, появлении резистентных штаммов в результате несвоевременного прекращения лечения, массового неконтролируемого применения коротких курсов антибиотиков [3]. Данные некоторых исследований указывают на то, что оптимальное лечебное действие назначенного препарата достигается при его введении непосредственно в очаг воспали-

ния, т.е. местно [4]. Учитывая эти данные, можно предположить увеличение эффективности лечения острых риносинуситов при добавлении к стандартной терапии топических препаратов, в том числе антибактериального и противовоспалительного действия. Важными при выборе такого препарата являются соответствие последнего вероятному возбудителю инфекции и возможность создавать максимальную концентрацию в очаге инфекции, преодолевая уже имеющиеся у микроорганизма механизмы резистентности. Противовоспалительный эффект необходим не только в качестве патогенетической, но и симптоматической терапии, что у пациентов с ОБРС даст возможность ускорить процесс регрессии таких симптомов, как боль, затруднение носового дыхания и в то же время нормализовать дренажную функцию соустьев околоносовых пазух. Из представленных на российском рынке топических препаратов описанным эффектом обладает комбинированный препарат компании «Лаборатории Бушара-Рекордати» (Франция) спрей назаль-

Таблица 1. Состав и способ применения назального спрея Полидекса с ФЭ

Действующее вещество	Содержание на 100 мл	Действие	Способ применения
Неомицин	650 000 ЕД	Бактерицидное Действует на грамположительные и грамотрицательные возбудители: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Shigella</i> spp., <i>Proteus</i> spp. и др.	Взрослым: по 1 впрыскиванию 3–5 раз в сутки.
Полимиксин В	1 000 000 ЕД	Действует на грамотрицательные возбудители: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Bordetella pertussis</i> и др.	Детям (с 2,5 лет): по 1 впрыскиванию 3 раза в сутки. Длительность лечения: 5–10 дней
Дексаметазона метасульфобензоат натрия	0,025 г	Противовоспалительное Гипосенсибилизирующее	
Фенилэфрин	0,25 г	Сосудосуживающее	

ный Полидекса с фенилэфрином (Полидекса с ФЭ). Наряду с мощным противомикробным действием за счет входящего в состав неомицина и полимиксина В, препарат обладает противовоспалительным и сосудосуживающим эффектом, так как содержит дексаметазон и фенилэфрин. Фиксированная комбинация нескольких компонентов в препарате Полидекса с ФЭ оптимально подобрана и оказывает взаимосоусиливающее, аддитивное действие. Неомицин обладает бактерицидным действием в отношении широкого спектра возбудителей, аэробов и анаэробов и хорошо сочетается с особенностями действия полимиксина В, в частности его эффективностью в отношении синегнойной палочки. Сочетание полимиксина В и неомицина в назальном спрее Полидекса с ФЭ значительно расширяет спектр активности препарата против основных возбудителей риносинусита (табл. 1). Другим составляющим препарата Полидекса с ФЭ является дексаметазон, который представлен в дегидрированной форме дексаметазона метасульфобензоата натрия, практически не растворимой в воде, что обеспечивает безопасное топическое действие в месте введения препарата и исключает системное воздействие и передозировку [5]. Сосудосуживающий компонент в назальном спрее Полидекса с ФЭ представлен фенилэфрином, который отличается от других сосудосуживающих средств мягким вазоконстрикторным эффектом за счет стимуляции только α_1 -адренорецепторов. Благодаря этому понижается давление в околоносовых пазухах, но не снижается кровоток в слизистой оболочке полости носа, что позволяет предотвратить атрофию мерцательного эпителия в отличие от действия α_2 -адреномиметиков.

Большое значение имеет форма выпуска препарата. Подавляющее большинство препаратов для введения в полость носа выпускается в форме носовых капель, что затрудняет их дозирование, так как большая часть введенного раствора тут же стекает по дну полости носа в глотку. В этом плане намного более выгодным выглядит назначение спреев в виде Полидекса с ФЭ. В связи со сказанным нами проведено исследование, целью которого стала сравнительная оценка эффективности использования назального спрея Полидекса с ФЭ при лечении пациентов с ОБРС.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с подтвержденным ОБРС. Диагноз ставился в соответствии с международными рекомендациями (EPOS, редакция 2020 г.) и определялся наличием не менее двух симптомов (затруднение носового дыхания и/или выделения из носа, включая стекание по задней стенке глотки, лицевая боль или давление, снижение или потеря обоняния) и не менее 3 дополнительных симптомов (температура более 38°C, выделения гнойного характера, повышение С-реактивного белка или СОЭ, присоединение локальных болей, повторное развитие основных симптомов на фоне улучшения) с длительностью заболевания до 12 нед, но не менее 10 дней.

В исследование вошли 100 человек, из которых мужчин – 37, женщин – 63. Возраст больных находился в пределах от 15 до 53 лет. Критериями включения стали: средняя степень тяжести ОБРС и отсутствие применения каких-либо антибактериальных препаратов по поводу данного эпизода заболевания до начала исследования. Определение тяжести заболевания проводилось согласно международным документам (EPOS, редакция 2020 г.) и базировалось на субъективной оценке своего состояния самим пациентом по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (VAS). Средней степени тяжести соответствовали 4–7 баллов. Пациенты с легкой и тяжелой степенью острого риносинусита, осложненными формами риносинусита (внутричерепные/внутриглазные осложнения, сепсис), аллергическим риносинуситом, одонтогенным гайморитом, беременностью и лактацией, индивидуальной непереносимостью антибактериальных препаратов в анамнезе, полипозом носа и тяжелой сопутствующей патологией (сахарный диабет, заболевания крови, онкологические заболевания, гипертоническая болезнь 2–3-й степени) в исследование не включались.

Все больные разделены на 2 группы: в 1-ю (основную) вошли 50 человек, которым в качестве антибактериального препарата назначали амоксициллин + клавулановая кислота 875+125 мг по 1 таблетке 2 раза в день в течение 7 дней и

Сведения об авторах:

Семенов Федор Вячеславович – д.м.н., проф., зав. каф. ЛОР-болезней ФГБОУ ВО КубГМУ; ORCID: 0000-0002-4323-9869

Контактная информация:

Банашек-Мещерякова Татьяна Вадимовна – к.м.н., ассистент каф. ЛОР-болезней ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: banashek@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2317-4794

Таблица 2. Сравнительная оценка динамики субъективных симптомов у пациентов с ОБРС с использованием и без использования топического антибактериальной терапии препаратом Полидекса с ФЭ (указаны средние баллы по 10-бальной визуальной аналоговой шкале)

Субъек- тивные симптомы	Дни наблюдения						p (1–7-й день)	
	1-й день		3-й день		7-й день			
	основная группа* (n=50)	контроль- ная группа** (n=50)	основная группа* (n=50)	контроль- ная группа** (n=50)	основная группа* (n=50)	контроль- ная группа** (n=50)	основная группа* (n=50)	контроль- ная группа** (n=50)
Гнойное от- деляемое из полости носа	8±0,2	8±0,1	2±0,1	5±0,1	1±0,2	2±0,3	<0,01	<0,01
Затруднение носового ды- хания	9±0,1	9±0,1	3±0,2	5±0,3	2±0,4	2±0,1	<0,01	<0,01
Головная боль	6±0,1	6±0,3	2±0,1	3±0,1	1±0,4	1±0,3	<0,05	<0,05
Боль в обла- сти лица	5±0,3	5±0,3	3±0,2	3±0,4	1±0,1	1±0,2	<0,05	<0,05
Снижение обоняния	3±0,4	3±0,1	2±0,2	2±0,1	1±0,3	1±0,4	<0,05	<0,05
Оценка общего состояния	7±0,3	7±0,1	4±0,1	6±0,4	1±0,2	2±0,1	<0,05	<0,05

Здесь и далее в табл. 3: *терапия с препаратом Полидекса с ФЭ (системный антибиотик, Полидекса с ФЭ); **системный антибиотик, деконгестант.

назальный спрей топического действия Полидекса с ФЭ 3 раза в день 7 дней. **Во 2-й (контрольной) группе**, состоящей также из 50 человек, в качестве антибактериального препарата использовались амоксициллин + клавулановая кислота в той же дозировке, как и в основной группе, а также местные деконгестанты длительного действия (оксиметазолин) 2 раза в день 5 дней. На 3-й день терапии у пациентов с сохранением или нарастанием выраженности субъективных симптомов проводилась корректировка лечения (смена антибактериального препарата, пункция верхнечелюстных пазух), и они автоматически выбывали из исследования.

Эффективность лечения оценивалась по динамике субъективных ощущений больного, а также по результатам объективной оценки течения заболевания. При оценке субъективной симптоматики ежедневно в течение всего периода лечения определяли количество отделяемого из полости носа, степень затруднения носового дыхания, интенсивность головной боли, боли в области лица, степень снижения обоняния. При этом пациенту самостоятельно предлагалось делать отметку на шкале, имеющей 10 делений, где 1 балл означал отсутствие жалоб, 10 – жалобы беспокоят очень сильно (пациенту перед исследованием на руки выдавалось приложение к карте учета больного, которое содержало визуальные аналоговые шкалы для каждого из симптомов).

Для объективной оценки течения заболевания в 1-й, а затем на 3 и 7-й дни лечения проводилась передняя риноскопия с определением выраженности гиперемии, отека слизистой оболочки, а также количества отделяемого. Для описания данных симптомов определяли 4 условных градации:

- 1) отсутствие признака (-);
- 2) незначительно выражен (+);
- 3) умеренно выражен (++);
- 4) выражен (+++).

При осмотре также оценивали характер отделяемого (гнойный, слизисто-гнойный, слизистый).

Дополнительно перед началом лечения и через 1 мес после его окончания проводилась рентгенография околоносовых пазух в затылочной-подбородочной проекции. Результаты оценивались по методу Van Buchem и соавт.:

- 1) нормальный вид пазух;
- 2) утолщение слизистой оболочки ≤6 мм;
- 3) утолщение слизистой оболочки более 6 мм;
- 4) полное затемнение пазухи;
- 5) уровень жидкости.

Результаты

В 1-й день лечения пациенты обеих групп оценили общее состояние в среднем на 7 баллов, что соответствовало средней степени тяжести ОБРС. В **табл. 2** отражена дальнейшая динамика субъективной симптоматики в зависимости от сроков наблюдения.

Из **табл. 2** видно, что у пациентов как основной, так и контрольной групп наблюдалась положительная динамика в течение всего времени исследования по всем изучаемым признакам, но более выраженная по некоторым позициям у пациентов, использующих препарат Полидекса с ФЭ. Так, на 3-й день лечения в основной группе с применением назального спрея Полидекса с ФЭ средняя оценка общего состояния оценивалась на 4±0,1 балла, в группе без применения препарата Полидекса с ФЭ – 6±0,4 балла ($p<0,05$), на 7-й день исследования данный показатель оценивался в основной группе на 1±0,2 балла, в контрольной – 2±0,1 балла. Лучшие результаты в основной группе получены за счет быстрого регресса таких симптомов, как гнойное отделяемое из полости носа и затруднение носового дыхания: на 3-й день лечения с приме-

Таблица 3. Сравнительная оценка динамики объективных симптомов у пациентов с ОБРС с использованием и без использования топической антибактериальной терапии препаратом Полидекса с ФЭ

Выраженность объективных симптомов	Дни наблюдения					
	1-й день		3-й день		7-й день	
	основная группа* (n=50)	контрольная группа** (n=50)	основная группа* (n=50)	контрольная группа** (n=50)	основная группа* (n=50)	контрольная группа** (n=50)
Гиперемия слизистой оболочки полости носа						
+++	31	26	9	8	-	-
++	16	22	16	18	-	-
+	3	2	25	24	12	11
-	-	-	-	-	38	39
Отек слизистой оболочки полости носа						
+++	39	41	8	19	-	-
++	11	8	25	22	1	2
+	-	1	17	9	14	24
-	-	-	-	-	35	24
Количество отделяемого						
+++	40	41	1	5	-	-
++	10	8	31	39	-	9
+	-	1	18	6	11	12
-	-	-	-	-	39	29
Характер отделяемого						
Гнойное	50	50	6	3	-	-
Слизисто-гнойное	-	-	22	19	-	-
Слизистое	-	-	22	28	11	21

Примечание. Условные градации: - – отсутствие признака; + – незначительно выражен; ++ – умеренно выражен; +++ – выражен.

нением препарата Полидекса с ФЭ средняя оценка по количеству гнойного отделяемого составляла $2 \pm 0,1$ балла, в отличие от контрольной группы, где данный показатель в 2,5 раза хуже и составил $5 \pm 0,1$ балла. В этот же срок носовое дыхание оценивалось в основной группе на $3 \pm 0,2$ балла и контрольной – $5 \pm 0,3$ балла. Более выраженные положительные результаты лечения связаны с комбинацией в назальном спрее Полидекса с ФЭ, помимо сосудосуживающего, противовоспалительного и антибактериального компонентов, которые дополнительно уменьшали бактериальную нагрузку и устраняли отек слизистой оболочки полости носа, ускоряя регресс воспалительной реакции.

При проведении передней риноскопии выявлены статистически достоверные различия между двумя группами в динамике таких симптомов, как отек слизистой оболочки полости носа и количество отделяемого (табл. 3).

В 1-й день исследования в 2 группах у большинства пациентов отмечался выраженный отек слизистой оболочки полости носа (39 пациентов основной и 41 контрольной) и обильное отделяемое (40 пациентов в основной и 41 контрольной) примерно с одинаковым количественным распределением. Уже на 3-й день лечения в группе с применением препарата Полидекса с ФЭ указанные симптомы с такой силой выраженности регистрировались у значимо меньшего числа пациентов в сравнении с контрольной группой. На 7-й день лечения более выраженная динамика регресса обозначенных симптомов получена, как и на 3-и сутки, в группе с применением назального спрея Полидекса с ФЭ: не зафиксировано отека слизистой оболочки у 35 наблюдавшихся из основной группы и только у 24 из контрольной,

отделяемое отсутствовало у 39 наблюдаемых основной и у 29 контрольной группы. Влияние той или иной схемы лечения на регрессию гиперемии слизистой оболочки полости носа статистически незначимо. Как видно из табл. 3, у всех больных в начале исследования определялось выраженное гнойное отделяемое, которое уже на 3-й день лечения в обеих группах снизилось до единичных цифр со статистически незначимой разницей между ними. На 7-й день исследования гнойное отделяемое отсутствовало у всех пациентов, но еще сохранялось слизистое отделяемое в большем количестве случаев в группе без применения препарата Полидекса с ФЭ (21 пациент контрольной группы против 11 основной).

Перед началом исследования у большинства пациентов обеих групп (34 – основной и 31 – контрольной) на рентгенограмме определялось утолщение слизистой оболочки более 6 мм. Полное затемнение пазух выявлено в основной и контрольной группах у 6 и 4 человек соответственно. У остальных определялся уровень жидкости. Через 1 мес после окончания лечения на контрольных рентгенограммах только у 2 пациентов из 34 основной группы (5,8% пациентов) и у 7 пациентов из 31 контрольной группы (22,5% пациентов) отмечалось утолщение слизистой оболочки ≤ 6 мм, у остальных пациентов признаков патологии в околоносовых пазухах не выявлено.

Заключение

Включение антибактериального назального спрея Полидекса с ФЭ в терапию больных ОБРС средней степени тяжести позволяет быстрее достичь улучшения субъективного состояния пациентов, особенно по таким симптомам,

как гнойное отделяемое из полости носа и затруднение носового дыхания.

Добавление к терапии препарата Полидекса с ФЭ у больных ОБРС средней степени тяжести позволяет ускорить регресс объективных признаков заболевания, таких как отек слизистой оболочки полости носа, количество отделяемого из носа и др.

Применение назального спрея Полидекса с ФЭ вместе с системной антибактериальной терапией у пациентов с ОБРС средней степени тяжести позволяет быстрее добиться полного разрешения патологического процесса в

большем количестве случаев по данным рентгенографического исследования.

Таким образом, применение топической антибактериальной терапии препаратом Полидекса с ФЭ в комплексе с системной антибактериальной терапией у пациентов с ОБРС целесообразно и обоснованно, так как позволяет быстрее улучшить состояние и ускорить выздоровление пациентов по данным субъективной и объективной оценки состояния больных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zubkov M.N. Алгоритм терапии острых и хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей. *РМЖ*. 2009;17(2):123-31 [Zubkov MN. Algorithm for treatment of acute and chronic upper and lower respiratory tract infections. *RMJ*. 2009;17(2):123-31 (In Russ.)].
2. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Шаграманян Г.Б., Рябинин В.А. Роль местной терапии в лечении больных с острым риносинуситом в амбулаторных условиях. *РМЖ*. 2016;21:1407-10 [Ovchinnikov AY, Miroshnichenko NA, Shagramanyan GB, Ryabinin VA. Topical treatment of acute rhinosinusitis in outpatient departments. *RMJ*. 2016;21:1407-10 (In Russ.)].
3. Malekzadeh S, McGuire JF. The new histologic classification of chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Rep*. 2003;3:221-6. doi: 10.1007/s11882-003-0043-4
4. Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Еремин С.А., Шамкина П.А. Топическая антибактериальная терапия в лечении воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и профилактике осложнений. *РМЖ*. 2019;8(1):55-9 [Ryazantsev SV, Krivopalov AA, Yeremin SA, Shamkina PA. Topical antibacterial therapy in the treatment of inflammatory diseases of the nasal cavity, paranasal sinuses and prevention of complications. *RMJ*. 2019;8(1):55-9 (In Russ.)].
5. Острый синусит: методические рекомендации НМАО. Под ред. С.В. Рязанцева. СПб.: Полифорум Групп, 2018 [Acute sinusitis: guidelines of NMO. Under the editorship of SV Ryazantsev. Saint Petersburg: Polyforum Group, 2018 (In Russ.)].

Поступила 18.08.2020

Практика применения отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции

Д.А. Лиюнов^{1,2}, И.И. Токин^{1,3}, Т.Г. Зубкова¹, П.В. Сорокин⁴

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ООО «Азол Фарма», Новоуральск, Россия

Резюме

Цель. Оценка эффективности, безопасности, переносимости, а также определение оптимальной дозы препарата риамиловир у пациентов с диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция» (ОРВИ).

Материалы и методы. В исследование включены 270 пациентов с неосложненным течением ОРВИ легкой и средней тяжести заболевания (с лабораторно подтвержденным методом полимеразной цепной реакции наличием антигенов ОРВИ, отсутствием антигенов вирусов гриппа). Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия. Больные рандомизированы в 3 группы в соотношении 1:1:1 по 90 человек в каждую. Завершили исследование в соответствии с протоколом 267 пациентов. В исследовании участвовали лица с диагнозом ОРВИ.

Результаты. Подтверждены эффективность, безопасность и хорошая переносимость препарата риамиловир. Нежелательных лекарственных реакций, связанных, по мнению врача, с приемом препарата и повлекших прекращение приема препарата, в данном исследовании не отмечалось.

Заключение. В результате клинического исследования показана эффективность обеих схем лечения ОРВИ препаратом риамиловир. Различий в эффективности и безопасности предлагаемых схем терапии не выявлено. Рекомендовано практическое использование обеих схем лечения. Однако, по мнению авторов, прием препарата 3 раза в день значительно удобнее для пациентов, повышает качество жизни и приверженность терапии.

Ключевые слова: этиотропная терапия острой респираторной вирусной инфекции, риамиловир.

Для цитирования: Лиюнов Д.А., Токин И.И., Зубкова Т.Г., Сорокин П.В. Практика применения отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 160–164. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200427

The practice of using a domestic antiviral drug in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection

D.A. Lioznov^{1,2}, I.I. Tokin^{1,3}, T.G. Zubkova¹, P.V. Sorokin⁴

¹Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴LLC "Azol Pharma", Novouralsk, Russia

Aim. Evaluation of efficacy, safety, tolerability, and determination of the optimal dose of riamilovir in patients diagnosed with acute respiratory viral infection (ARVI).

Materials and methods. The study included 270 patients with uncomplicated ARVI of mild and moderate severity (with a laboratory-confirmed PCR method for the presence of ARVI antigens, absence of influenza virus antigens). Patients were included in the study after signing an informed consent. Patients were randomized into 3 groups in a 1:1:1 ratio of 90 patients in each group. Completed the study in accordance with the Protocol: 267 patients. The study involved patients diagnosed with ARVI.

Results. Confirmed the efficacy, safety and tolerability of the drug riamilovir. Adverse drug reactions associated, in the opinion of the doctor, with taking the drug and resulting in discontinuation of the drug, were not noted in this study.

Conclusion. As a result of clinical study, the effectiveness of both ARVI treatment regimens with drug riamilovir has been shown. There were no differences in the effectiveness and safety of the proposed treatment regimens. Practical use of both treatment regimens is recommended. However, according to the authors, taking the drug 3 times a day is much more convenient for patients, improves the quality of life and adherence to therapy.

Keywords: etiotropic therapy of acute respiratory viral infection, riamilovir.

For citation: Lioznov D.A., Tokin I.I., Zubkova T.G., Sorokin P.V. The practice of using a domestic antiviral drug in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 160–164. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200427

ДИ – доверительный интервал
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция
ТКФ – точный критерий Фишера

Введение

Несмотря на развитие медицины и появление новых лекарственных средств, острые респираторные вирусные ин-

фекции (ОРВИ) остаются наиболее распространенной патологией. Появление новых угроз, таких как COVID-19, только подчеркивает актуальность проблемы лечения и профилактики ОРВИ.

Полиэтиологичность ОРВИ создает серьезные трудности для их профилактики и терапии. Эффективные средства этиотропной терапии и вакцины используются главным образом для лечения и профилактики гриппа. Между тем на грипп приходится 12–15% всех случаев ОРВИ [1, 2]. Таким образом, при лечении ОРВИ негриппозной этиологии предпочтение отдают использованию химиотерапевтических препаратов и повышению иммунологической реактивности организма [1, 3–7]. Подобная тактика также показала свою низкую эффективность при появлении пандемического штамма коронавируса в 2019 г. Разработка новых средств этиотропной терапии ОРВИ представляется актуальной и крайне важной задачей в свете текущей эпидемиологической ситуации и при неблагоприятных прогнозах.

Противовирусное средство риамилловир зарегистрировано в Российской Федерации в 2014 г. для терапии гриппа и включено в клинические рекомендации Минздрава России «Грипп у взрослых» (2017 г.). Проведенные доклинические исследования показали высокую эффективность препарата риамилловир в отношении аденовируса, респираторно-синциального вируса, вируса краснухи, вируса парагриппа и ряда других [8–10]. Согласно утвержденной Минздравом России и действующей в настоящее время инструкции по применению лекарственного препарата риамилловир рекомендуемая дозировка – 250 мг (суточная доза 750 мг; регистрационный номер ЛП-002604). В то же время результаты исследования специфических видов токсичности и эффективности риамилловира в доклинических исследованиях позволили рекомендовать суточную дозу для человека – 7–14 мг/кг (диапазон эффективных доз для человека – 1–20 мг/кг), что при средней массе тела 70 кг составляет 500 мг/сут [5, 8, 10]. В этом случае для поддержания постоянной концентрации препарата в крови возможно использовать дозировку 100 мг препарата с кратностью приема 5 раз в сутки.

Для оценки эффективности и подбора оптимальной дозы препарата риамилловир у больных ОРВИ различной этиологии в 2018–2019 гг. проведено рандомизированное двойное слепое сравнительное плацебо-контролируемое исследование.

Результаты исследования показали высокую эффективность и той, и другой схемы терапии. Для выявления оптимальной схемы лечения принято решение о проведении исследования с привлечением большего числа пациентов [11].

Цель исследования – оценка эффективности, безопасности, переносимости, а также определение оптимальной дозы препарата риамилловир у пациентов с диагнозом ОРВИ.

Материалы и методы

В исследование включили 270 больных ОРВИ негриппозной этиологии, наблюдавшихся в 2019–2020 гг. в 16 центрах, в том числе: ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБУ «Го-

сударственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. У всех пациентов зарегистрирована легкая или средней тяжести форма заболевания. В анализ включали больных с лабораторно подтвержденным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) наличием антигенов ОРВИ и отсутствием антигенов вирусов гриппа в назофарингеальных мазках.

Аналогично с исследованием 2018–2019 гг. пациенты распределены в 3 группы в соотношении 1:1:1 по 90 человек в каждую в зависимости от схемы лечения (или плацебо):

- терапевтическая группа, I – риамилловир в капсулах 100 мг внутрь, по 1 капсуле 5 раз в день, в течение 5 дней;
- терапевтическая группа, II – риамилловир в капсулах 250 мг внутрь, по 1 капсуле 3 раза в день и по 1 капсуле плацебо 2 раза в день, в течение 5 дней;
- контрольная группа, III (группа плацебо) – по 1 капсуле плацебо 5 раз в день, в течение 5 дней.

Группы больных однородны по таким показателям, как рост, масса тела, индекс массы тела, возраст, частота пульса, систолическое и диастолическое артериальное давление. Для проверки гипотезы об однородности групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Статистических различий ни по одному из демографических показателей на этапе скрининга не выявлено.

Досрочно закончили исследование по одному пациенту в каждой группе. Причина окончания – отзыв информированного согласия.

В ходе исследования всем больным разрешался прием следующих средств симптоматической терапии:

- при температуре выше 38,0°C: ибупрофен – перорально по 200 мг до 2 раз в сутки;
- полоскание ротоглотки:
 - 0,02% раствором фурацилина 2–3 раза в день;
 - 10–15 мл раствора (или орошение 3–4-кратным нажатием распылителя) бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил] аммония хлорида 3–4 раза в сутки;
- сосудосуживающие средства местного действия: ксилометазолин, капли назальные 0,1% – по 1–2 капли в каждый носовой ход не более 3 раз в сутки;
- отхаркивающие средства: амброксол перорально по 30 мг 2–3 раза в день (таблетки или сироп);
- противокашлевые: бутамират, таблетки 50 мг – по 1 таблетке (или таблетки 20 мг – по 2 таблетки) каждые 8–12 ч или сироп 1,5 мг/мл – по 15 мл (или сироп 0,8 мг/мл – по 30 мл) 4 раза в сутки;
- таблетки для рассасывания на основе антисептиков и дезинфицирующих средств: бензидамина хлорид 3 мг + цетилпиридиния хлорида моногидрат 1 мг, таблетки для рассасывания – 3–4 таблетки в сутки).
- витамины: в качестве общеукрепляющего средства рекомендован прием аскорбиновой кислоты в суточной дозе 500–1000 мг.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева». Пациентов включали в исследование после подписания информированного согласия.

Сведения об авторах:

Лизов Дмитрий Анатольевич – д.м.н., и.о. дир. ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0003-3643-7354

Токин Иван Иванович – к.м.н., зав. отд.-нием экспериментально-клинических исследований ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», доц. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-9824-3945

Зубкова Татьяна Геннадьевна – к.м.н., зав. консультативно-диагностическим отд.-нием ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева». ORCID: 0000-0001-8241-2567

Контактная информация:

Сорокин Павел Владимирович – к.фарм.н., ген. дир. ООО «Азол Фарма». Тел.: +7(34370)2-55-52; e-mail: pavel.sorokin@azolpharma.com; ORCID: 0000-0002-1477-8521

Эффективность оценивали на основании первичных и вторичных конечных точек у пациентов с ОРВИ (с лабораторно подтвержденным методом ПЦР наличием антигенов ОРВИ, отсутствием антигенов вирусов гриппа), принявших хотя бы один раз препарат и соответствующих критериям отбора (популяция intent-to-treat – ИТТ).

Первичная конечная точка: время до наступления стойкого улучшения клинических симптомов (лихорадка, озноб, недомогание, головная боль, боли в мышцах, боли в глазных яблоках, кашель, охриплость, боли в горле, чиханье, насморк, заложенность носа) по шкале тяжести состояния при ОРВИ (меньше или равно 2 балла при условии наличия не более 1 балла для одного симптома) при нормализации температуры (менее 37°C) [под стойким улучшением подразумевается сохранение симптомов улучшения на протяжении не менее 21,5 ч].

Вторичные конечные точки:

- площадь под кривой «балл по шкале тяжести состояния пациента с ОРВИ – время» в течение 5 дней терапии;
- время до нормализации температуры от момента начала лечения, измеряемое в часах (под нормализацией понимают установление температуры тела ниже 37°C без подъема выше данных значений в последующий период до визита 2). В качестве статистических характеристик групп в каждый визит представлены средние величины, медианы и их 95% доверительный интервал (ДИ) при описании результатов анализа выживаемости, стандартные отклонения, нижний и верхний квартили (Q1, Q2) и объемы выборки.

Для сравнительного анализа длительности симптомов использован анализ выживаемости Каплана–Мейера. При статистической обработке количественных признаков применены методы дисперсионного анализа и непараметрические методы: критерии Фридмана и Вилкоксона для сравнения каждой группы в динамике и критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни для сравнения групп между собой. Для анализа качественных и ранговых признаков построены таблицы сопряженности и применен точный критерий Фишера (ТКФ).

В анализ эффективности вошли все пациенты, рандомизированные в исследование в полном соответствии с критериями отбора и получившие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата.

Статистическая обработка проведена с использованием программного обеспечения SAS 9.4.

Результаты

На этапе скрининга пациентов типированы антитела к следующим ОРВИ: аденовирус, бокавирус, коронавирус, метапневмовирус, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус.

К концу терапии не выявлено антигенов вирусов ОРВИ методом ПЦР.

Анализ выживаемости продемонстрировал, что терапевтические группы по шкале оценки тяжести статистически значимо различались от группы плацебо по времени наступления стойкого улучшения клинических симптомов по шкале тяжести состояния при ОРВИ ($p < 0,0001$) в популяции ИТТ. Так, медианы (95% ДИ) в группе I и II составили в днях 5 (5–5) и 5 (5–5) дней или 121 (114–124,5) и 120 (110,75–122,3) ч соответственно, статистически значимо не отличались друг от друга, в то же время в группе плацебо (группа III) показатель составил 7 (6–7) дней или 162,0 (149,4–170,5) ч, что статистически значимо больше по сравнению с терапевтическими группами ($p_{1-3} < 0,0001$ и

$p_{2-3} = 0,0002$ соответственно). Аналогичные результаты получены для популяции РР.

Вместе с тем больные в терапевтических группах статистически значимо не различались от группы плацебо по времени наступления стойкого исчезновения катарально-респираторного синдрома по шкале тяжести состояния при ОРВИ ($p = 0,9867$). Так, медианы (95% ДИ) в группе I, II и III составили 183,0 (171,7–197,5), 181,4 (170,8–209,1) и 193,1 (179,2–201,2) ч соответственно. Усредненные показатели площади под кривой «балл по шкале тяжести состояния пациента с ОРВИ – время» в течение 5 дней терапии (0–5-е сутки) не различались между терапевтическими группами и плацебо (тест Краскела–Уоллиса, $p = 0,1717$).

Терапевтические группы (I и II) статистически значимо отличались от группы контроля (группа III) на 4-й день терапии ($p_{1-3} = 0,0017$, $p_{2-3} = 0,0044$); см. таблицу.

Усредненные показатели площади под кривой «балл по шкале тяжести состояния пациента с ОРВИ – время» после 5 дней терапии статистически значимо различались между группами (тест Краскела–Уоллиса, $p = 0,0185$). Попарный анализ показал, что различия наблюдались между группами I и III ($p_{1-3} = 0,0099$) и II, III ($p_{2-3} = 0,0235$).

Анализ выживаемости продемонстрировал, что терапевтические группы статистически значимо различались от группы плацебо по времени до нормализации температуры тела ($p < 0,0001$). Так медианы (95% ДИ) в группе I и II составили 117,6 (109,0–121,7) и 109,8 (110,75–122,3) ч соответственно, статистически значимо не отличались друг от друга, в то же время в группе плацебо (группа III) показатель составил 137,0 (114,1–157,0) ч, что статистически значимо больше по сравнению с другими группами ($p_{1-3} = 0,0001$ и $p_{2-3} < 0,0001$ соответственно); см. рисунок на цветной вклейке.

Терапевтические группы статистически значимо не отличались от группы плацебо по времени стойкого исчезновения всех симптомов по шкале тяжести состояния при ОРВИ ($p = 0,9067$).

Зафиксировано существенно больше пациентов с нормализацией температуры к концу 3-го дня в терапевтических группах I и II: 65,6 и 70,0% соответственно по сравнению контролем – 22,2% (ТКФ; $p = 0,0002$). Превосходство сохранилось к концу 5-го дня от начала терапии и достигало 98,9, 98,9% в терапевтических группах в сравнении с 67,8% (ТКФ; $p < 0,0001$) в контроле, к концу 6-го дня различия нивелировались.

По обобщенному показателю средней температуры тела терапевтические группы (I и II) статистически значимо отличались от группы контроля (группа III) на 3, 4 и 5-й дни терапии ($p = 0,0047$, $p \leq 0,0001$ и $p \leq 0,0001$ соответственно), в последующие дни различия нивелировались. Группы I и II между собой не различались.

По среднему баллу по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ катарально-респираторного синдрома терапевтические группы (I и II) статистически значимо отличались от группы контроля (группа III) на 4-й день терапии ($p_{1-3} = 0,0017$, $p_{2-3} = 0,0044$). Терапевтическая группа I отличалась от группы контроля (группа III) на 5-й день терапии ($p_{1-3} = 0,0275$). Группы I и II между собой не различались.

По среднему баллу по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ катарально-респираторного синдрома у пациентов исследуемые группы статистически значимо различались на 4-й день терапии ($p = 0,0451$, тест Краскела–Уоллиса), однако при попарном сравнении различия между группами не достигали значимых значений (тест Манна–Уитни).

В течение всего исследования зарегистрировано 2 осложнения: по одному в группах I и III (и в том и в другом случае

Средний балл по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ катарально-респираторного синдрома (вторичная конечная точка)

		Значение	Среднее отклонение	Мин	Макс	Медиана	Q1	Q3	Тест Краскела–Уоллиса	Тест Манна–Уитни
Скрининг	I	6,49	2,27	2	12	6	5	8	0,3776	нп
	II	6,93	2,6	1	13	7	5	9		
	III	6,68	2,37	2	13	7	5	8		
День 1	I	5,72	2,41	1	15	6	4	7	0,2189	нп
	II	6,12	2,52	1	11	6	4	8		
	III	6,26	2,18	2	12	6	5	8		
День 2	I	5	2,38	0	14	5	3	6	0,319	нп
	II	5,18	2,25	1	11	5	4	6		
	III	5,46	2,19	1	12	5	4	7		
День 3	I	4,24	2,45	0	11	4	3	6	0,6194	нп
	II	4,1	2,23	0	12	4	2	5		
	III	4,26	1,91	0	11	4	3	5		
День 4	I	2,14	1,64	0	9	2	1	2	<0,0001	$p_{1-2}=0,9008$
	II	2,57	2,13	0	10	2	1	3		$p_{1-3}=0,0017$
	III	3,21	1,9	0	10	3	2	5		$p_{2-3}=0,0044$
День 5	I	1,69	1,37	0	6	2	1	2	0,0023	$p_{1-2}=0,5674$
	II	1,91	2,04	0	10	2	0	2		$p_{1-3}=0,0275$
	III	2,51	1,87	0	9	2,5	1	4		$p_{2-3}=0,1067$
День 6	I	1,06	1,12	0	4	1	0	2	0,0726	нп
	II	1,32	1,65	0	9	1	0	2		
	III	1,73	1,79	0	7	1	0	3		
День 7	I	0,69	1,02	0	4	0	0	2	0,2501	нп
	II	1,04	1,54	0	8	0	0	2		
	III	1,11	1,55	0	7	0	0	2		
День 8	I	0,52	0,96	0	4	0	0	1	0,3781	нп
	II	0,72	1,07	0	5	0	0	2		
	III	0,67	1,11	0	5	0	0	1		

Примечание. Терапевтическая группа I отличалась от группы контроля (группа III) также на 5-й день терапии ($p_{1-3}=0,0275$). Группы I и II между собой не различались; нп – неприменимо.

зафиксирован острый бронхит на 3-й день терапии). Статистических различий не наблюдалось.

Тяжелых осложнений не возникало ни в одной из групп.

Группы не различались по объему и длительности приема симптоматической терапии.

Заключение

Исследование показало высокую эффективность обеих предлагаемых схем терапии ОРВИ препаратом ри-

миловир в сравнении с плацебо. Различий в эффективности и безопасности предлагаемых схем терапии не выявлено. Таким образом, возможно рекомендовать практическое использование обеих схем лечения ОРВИ препаратом риамовир. Однако, по мнению авторов, прием препарата 3 раза в день значительно удобнее для пациентов, повышает качество жизни и приверженность терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: МИА, 2014 [Kalyuzhin OV. Acute respiratory viral infections: modern challenges, antiviral response, immunoprophylaxis and immunotherapy. Moscow: MIA, 2014 (In Russ.)].
2. Роспотребнадзор о завершении эпидемического сезона по гриппу и ОРВИ 2015–2016 [Rospotrebnadzor (Federal Service for Supervision of Consumers Protection) on the end of the epidemic season for influenza and SARS (In Russ.)]. https://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=5995&phrase_id=638303
3. ОРВИ и грипп у детей. Диагностика, профилактика, лечение. Пособие для врачей. М., 2014; с. 9 [Acute respiratory viral infections and influenza in children. Diagnostics, prevention, treatment. A guide for doctors Moscow, 2014; p. 9 (In Russ.)].
4. Лыткина И.Н. Анализ заболеваемости гриппом и другими респираторными инфекциями по Москве в эпидсезон 2009–2010 гг. *Еже-недельный информационный бюллетень Роспотребнадзора*.

- 2010;10:22-6 [Lytkina IN. Analysis of the incidence of influenza and other respiratory infections in Moscow in the 2009–2010 epidemic season. *Weekly newsletter of Rospotrebnadzor*. 2010;10:22-6 (In Russ.)].
5. Деева Э.Г., Коновалова Н.И., Киселев О.И. Изучение противовирусной активности препарата Триазавирин в отношении респираторных вирусов. Триазавирин – противовирусный препарат нового поколения. Под ред. О.Н. Чупахина, О.И. Киселева. Екатеринбург, 2016; с. 69-73 [Deeva EG, Konovalova NI, Kiselev OI. Study of the antiviral activity of the drug Triazavirin against respiratory viruses. Triazavirin is a new generation antiviral drug. Edited by ON Chupakhin, OI. Kiselev. Yekaterinburg, 2016; p. 69-73 (In Russ.)].
6. Дринеvский В.П. Острые респираторные инфекции у детей и подростков: практическое руководство. СПб.: СпецЛит, 2013 [Drinevsky VP. Acute respiratory infections in children and adolescents: practical guidelines. Saint Petersburg: SpetsLit, 2013 (In Russ.)].
7. Ершов Ф. Рациональная фармакотерапия гриппа и ОРВИ. *Фармацевтический вестник*. 2013;39:39-43 [Yershov F. Rational pharmacotherapy of influenza and acute respiratory viral infections. *Pharmaceutical Bulletin*. 2013;39:39-43 (In Russ.)].
8. Киселев О.И., Деева Э.Г., Мельникова Т.И. и др. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования. *Вопр. вирусологии*. 2012;6:9-12 [Kiselev O I, Deeva E G, Melnikova T I, et al. New antiviral drug Triazavirin. Results of the phase II clinical trial. *Vopr. Virology*. 2012;6:9-12 (In Russ.)].
9. Жаркова Н.Е. Симптоматическое лечение ОРВИ: будущее за комбинированными препаратами. *Рус. мед. журн.* 2007;22:16-9 [Zharkova NE. Symptomatic treatment of ARVI: the future of combined drugs. *Rus. med. zhurn.* 2007;22:16-9 (In Russ.)].
10. Деева Э.Г., Киселев О.И., Мельникова Т.И. и др. Новый противовирусный препарат «Триазавирин». Результаты I фазы клинического исследования. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013;5:20-6 [Deeva EG, Kiselev OI, Melnikova T I, et al. New antiviral drug "Triazavirin". Results of the phase I clinical trial. *Epidemiology and infectious diseases*. 2013;5:20-6 (In Russ.)].
11. Токин И.И., Зубкова Т.Г., Дроздова Ю.В., Люзнов Д.А. Опыт этиотропной терапии ОРВИ отечественным противовирусным препаратом. *Инфекционные болезни*. 2019;17(4):13-7 [Tokin II, Zubkova TG, Drozdova YuV, Lioznov DA. Experience of etiotropic therapy of ARVI with a domestic antiviral drug. *Infectious disease* (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2019-4-13-17

Поступила 06.10.2020

Влияние физико-химических свойств на фармакокинетические параметры нового представителя бензотиазинонов – противотуберкулезного препарата макозинон

А.Л. Хохлов¹, А.О. Марьяндышев², В.С. Шербакова³, И.В. Озерова⁴, Ю.Г. Казайшвили³, О.В. Игумнова³, А.А. Болгарина³, Б.А. Рудой³

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия;

³ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА», Обнинск, Россия;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия

Резюме

Введение. Туберкулез (ТБ) входит в десятку наиболее распространенных причин смертности в мире. Одной из ключевых задач повышения эффективности борьбы с ТБ является поиск новых лекарственных препаратов и схем лечения, которые наиболее удобны для пациентов и, при этом, достаточно эффективны. Поскольку создание новых режимов терапии с минимизацией количества используемых препаратов и сокращением длительности сроков лечения – наиболее перспективное направление, макозинон, новый кандидат бензотиазинонового ряда, может стать основой для создания новых режимов химиотерапии лекарственно-устойчивых форм ТБ, в том числе и в комбинации с наиболее эффективными на сегодняшний день противотуберкулезными лекарственными средствами.

Цель. Сравнительная оценка фармакокинетических свойств лекарственной формы макозинона капсулы 80 мг и новой лекарственной формы – диспергируемая таблетка для приготовления раствора для приема внутрь 320 мг.

Материалы и методы. Проводились оценка растворимости макозинона в биореlevantных средах *in vitro*, изучение проницаемости макозинона в тесте Сасо-2 *in vitro*, а также исследование фармакокинетики на собаках *in vivo*.

Результаты. Оценка растворимости в биореlevantных средах показала, что в среднем предел растворения субстанции макозинон в среде ацетатного буферного раствора pH 5,0 составил от 6 до 9 мг/л, в среде FaSSIF (натощак) – от 2,5 до 4 мг/л, а в среде FeSSIF (после еды) – от 16,8 до 29 мг/л. Также установлено, что клеточная проницаемость фармацевтической субстанции макозинон в тест-системе Сасо-2 составляет в среднем $2,5 \times 10^{-6}$ см/с в прямом направлении от апикальной к базолатеральной мембране клеток и $1,5 \times 10^{-6}$ см/с в обратном направлении, что соответствует низкой проницаемости. Представлены основные фармакокинетические параметры макозинона после дозирования диспергируемой таблетки на фоне приема пищи и натощак, а также капсул 80 мг при введении их натощак собакам.

Обсуждение. В данной работе описаны специфические физико-химические свойства макозинона, проблемы, с которыми пришлось столкнуться в процессе разработки лекарственной формы препарата, а также способы решения некоторых из них.

Заключение. При разработке перспективных для применения в клинической практике лекарственных форм макозинона необходимо учитывать существующие химические свойства субстанции макозинон. Одним из перспективных направлений решения повышения биодоступности, а следовательно, и эффективности является создание принципиально новой лекарственной формы с модифицированным высвобождением, учитывающей узкое окно абсорбции макозинона.

Ключевые слова: туберкулез, макозинон, PBTZ169, бензотиазиноны, ингибиторы DprE1, DprE1, фармакокинетика, растворимость, проницаемость, биофармацевтическая классификационная система (БКС класс), параметры всасывания, лекарственная форма, узкое окно абсорбции.

Для цитирования: Хохлов А.Л., Марьяндышев А.О., Шербакова В.С. и др. Влияние физико-химических свойств на фармакокинетические параметры нового представителя бензотиазинонов – противотуберкулезного препарата макозинон. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 165–171. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200482

Effect of physicochemical properties on the pharmacokinetic parameters of the new representative of benzothiazinones antituberculosis drug macozinone

A.L. Khokhlov¹, A.O. Mariandyshv², V.S. Shcherbakova³, I.V. Ozerova⁴, Yu.G. Kazaishvili³, O.V. Igumnova³, A.A. Bolgarina³, B.A. Rudoy³

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

²Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

³NEARMEDIC PHARMA LLC., Obninsk, Russia;

⁴Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

Introduction. Tuberculosis (TB) is one of the top ten causes of death worldwide. Improvement of the treatment options via development of new drugs and treatment regimens that would be more convenient for patients is one of key options of improving the efficacy of the TB prevention and care. Since the creation of new treatment regimens by minimizing the number of the drugs used and reducing the duration of treatment is the most promising and correct direction, macozinone, a new candidate of the benzothiazinone series, can become the basis for development of new chemotherapy regimens for drug-resistant forms of TB including the combination of macozinone with the most effective modern anti-TB drugs.

Aim. Comparative evaluation of the pharmacokinetic properties of macozinone capsules 80 mg and the new dosage form – a dispersible tablet for preparation of oral solution.

Materials and methods. Solubility of the substance macozinone in biorelevant media *in vitro*, permeability of macozinone in the test Caco-2 *in vitro*, as well as pharmacokinetics of macozinone in dogs *in vivo* were evaluated.

Results. The solubility assessment in biorelevant media showed that the average limit of macozinone substance dissolution in the pH 5.0 acetate buffer solution was from 6 to 9 mg/l, in FaSSIF medium (fasted) – from 2.5 to 4 mg/l, and in FeSSIF medium (after meals) – from 16.8 to 29 mg/l.

It is established that the cell permeability of the pharmaceutical substance macozinone in the CACO-2 test system is on average 2.5×10^{-6} cm/s in the forward direction from the apical to basolateral cell membrane, and 1.5×10^{-6} cm/s in the reverse direction, which corresponds to low permeability. The main pharmacokinetic parameters of macozinone dispersible tablets 160 mg, after dosing with food and on an empty stomach, as well as capsules 80 mg, when administered on an empty stomach in vivo studies in dogs are presented.

Discussion. The specific physicochemical properties of macozinone, the problems of developing the new dosage form, as well as ways of solving some of them are presented.

Conclusion. In the process of new dosage forms development, the existing chemical properties of the macozinone substance should be considered. One of the promising ways of increasing bioavailability and, consequently, efficacy is development a fundamentally new drug form with modified release within the absorption window.

Keywords: tuberculosis, macozinone, PBTZ169, benzothiazinones, DprE1, DprE1 inhibitors, pharmacokinetic, solubility, permeability, Biopharmaceutics Classification System (BCS) class, absorption parameters, dosage form, the narrow absorption window.

For citation: Khokhlov A.L., Mariandyshev A.O., Shcherbakova V.S., et al. Effect of physicochemical properties on the pharmacokinetic parameters of the new representative of benzothiazinones antituberculosis drug macozinone. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (12): 165–171. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200482

БКС – биофармацевтическая классификационная система

ДТ – диспергируемая таблетка

ЛП – лекарственный препарат

ЛФ – лекарственная форма

МБТ – микобактерия туберкулеза

МЛУ-ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью

ПТП – противотуберкулезные препараты

ТБ – туберкулез

ФК – фармакокинетика

AUC_{last} – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация лекарственного вещества – время» в интервале времени от 0 до момента отбора последней пробы крови с измеряемой концентрацией

C_{max} – максимальная концентрация

K_{el} – конечная константа элиминации

T_{max} – время достижения максимальной концентрации

MRT_{last} – среднее время удерживания

Введение

Туберкулез (ТБ) как острое и хроническое инфекционное заболевание до сих пор входит в десятку наиболее распространенных причин смертности в мире и чаще других инфекционных возбудителей (включая ВИЧ/СПИД) становится причиной смерти людей. Риск заболеть ТБ для каждого индивида на протяжении жизни составляет около 5–10% [1].

Возбудитель ТБ, *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), обычно поражает легкие (легочный ТБ), но может поражать и другие участки организма (внелегочный ТБ) [1]. В настоящее время общепризнано, что даже в своем основном месте возбудитель ТБ присутствует в разных микроокружениях и, следовательно, в различных метаболических состояниях, что существенно усложняет лечение [2].

Согласно последним оценкам Всемирной организации здравоохранения в 2018 г. во всем мире ТБ заболели 10 млн человек (диапазон значений 9,0–11,1 млн), у 1,5 млн из которых зарегистрирован ТБ, устойчивый к рифампицину и изониазиду (из них 78% заболели ТБ с множественной лекарственной устойчивостью – МЛУ-ТБ, 9% из которых приходится на Российскую Федерацию – одну из трех стран, внесших наибольшую долю в заболеваемость). Доля случаев

заболевания ТБ с МЛУ-ТБ или устойчивостью к рифампицину во всем мире составила 3,4% среди новых случаев и 18% среди ранее пролеченных случаев и была наиболее высока (свыше 50% среди ранее пролеченных случаев) в странах бывшего Советского Союза [1].

Таким образом, одной из серьезных проблем общественного здравоохранения во всем мире является формирование у МБТ устойчивости к противотуберкулезным препаратам (ПТП), что приводит к распространению ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ- и ШЛУ-ТБ). С клинической точки зрения причинами возникновения МЛУ-ТБ являются: поздняя диагностика первичной лекарственной устойчивости возбудителя, неадекватное по количеству и дозам или незавершенное лечение, использование некачественных ПТП, временные отмены того или иного препарата, несоблюдение сроков химиотерапии пациентами [3, 4]. Последнее связано с низкой комплаентностью больных ТБ и развитием у них большого количества нежелательных явлений, связанных с применяемыми ПТП. Как известно, минимальное количество противотуберкулезных и антибактериальных лекарственных препаратов (ЛП), которое следует принимать пациенту одновременно в течение длительного времени (не менее 6 мес для режимов I, II и III и не менее 20 мес для режимов IV и V), равно 4 и может достигать более 10 ЛП, не говоря уже о размерах суточных доз каждого из них. Конечно же, такой колоссальный объем применяемых ЛП приводит к развитию побочных реакций, что, в свою очередь, предотвращается или подвергается коррекции назначением сопутствующей терапии и как следствие – приводит к увеличению общего количества ежедневно применяемых ЛП, что еще больше снижает приверженность больного лечению. В итоге образуется замкнутый круг. Кроме того, следует отметить существенное удорожание лечебного процесса, связанного как с необхо-

Сведения об авторах:

Хохлов Александр Леонидович – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЯГМУ. ORCID: 0000-0002-0032-0341

Марьяндышев Андрей Олегович – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО СГМУ. ORCID: 0000-0002-8485-5625

Озерова Ирина Витальевна – к.б.н., ст. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». ORCID: 0000-0002-2616-9221

Казацивили Юрий Георгиевич – к.б.н., вед. биолог, ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА». ORCID: 0000-0003-0826-4177

Игумнова Ольга Валентиновна – магистр, проектный менеджер, ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА». ORCID: 0000-0002-8927-6745

Болгарина Елена Артуровна – магистр, рук. сектора, ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА». ORCID: 0000-0003-3345-6998

Рудой Борис Анатольевич – д.б.н., проф., рук. отд., ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА». ORCID: 0000-0003-4421-1777

Контактная информация:

Шербакова Виктория Сергеевна – к.б.н., рук. сектора, ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА». Тел. +7(964)510-09-48; e-mail: Viktoriya.Shcherbakova@nearmedic.ru; ORCID: 0000-0002-7251-8744

димостью формирования новых алгоритмов диагностики, так и с использованием для лечения дорогостоящих медикаментов второго ряда [5].

В связи с этим одной из ключевых задач повышения эффективности борьбы с ТБ является поиск новых ЛП и схем лечения, которые более удобны для пациентов [2].

За последние годы в мире одобрено три новых препарата против ТБ: бедаквилин [6], деламаид [7] и претоманид [8], которые в настоящее время проходят несколько клинических исследований, направленных на лечение лекарственно-устойчивого ТБ, а также на сокращение времени стандартной терапии ТБ [9]. Кроме того, в настоящее время большое количество новых молекул находятся на разных стадиях скрининговой, доклинической и клинической разработки.

По оценкам ведущих мировых экспертов, одним из самых перспективных на сегодняшний день из известных в мире кандидатов в противотуберкулезные ЛП является RBTZ169 (международное непатентованное наименование макозинон [10]), относящийся к новому классу бензотиазинонов, который ингибирует фермент клеточной стенки микобактерий декапренил-b-D-рибозо-1-эпимеразу в наномолярных концентрациях (минимальная ингибирующая концентрация ~0,2 нг/мл) [11–14].

Уникальность мишени макозинона обеспечивает его высокую активность *in vitro* (бактериостатическую и бактерицидную) в отношении не только стандартных форм ТБ, но и в отношении мультирезистентных форм (МЛУ/ШЛУ-штаммы, в том числе самые опасные штаммы МБТ, большинство из которых устойчивы как минимум к 9 основным и резервным ПТП), что показано в специально проведенных исследованиях [15]. Кроме того, при инкубации *in vitro* с RBTZ169 в концентрации 0,037 мкг/мл происходило полное подавление роста всех штаммов, выделенных от ВИЧ-негативных и большинства ВИЧ-инфицированных больных [16].

В проведенных исследованиях *in vivo* по созданию новых форм комбинированных режимов терапии ТБ путем совместного применения макозинона с новейшим зарегистрированным ПТП – бедаквилином и пипразинамидом – показан синергетический эффект антимикобактериальной активности [13–15]; выявлено его синергическое взаимодействие с клоfazимидом, деламаидом и сутозолидом [16, 17] и аддитивное – с претоманидом, изониазидом, моксифлоксацином, рифампицином и SQ-109 [17]. Важно отметить, что в этих исследованиях не обнаружены ни антагонизм, ни повышенная токсичность исследуемых комбинаций [16].

Поскольку создание новых режимов терапии с минимизацией количества используемых препаратов и сокращением длительности сроков лечения является наиболее перспективным направлением, макозинон может стать основой для создания новых режимов химиотерапии лекарственно-устойчивых форм ТБ, в том числе и в комбинации с наиболее эффективными на сегодняшний день противотуберкулезными лекарственными средствами [8].

Однако в результате разработки субстанции макозинона и проведения исследований *in vitro* обнаружена прямая корреляция между липофильностью и антибактериальными свойствами различных производных вещества RBTZ169, что характерно для всего класса бензотиазинонов [18–20]. Данный факт стал причиной относительно низких показателей биодоступности, показанной как в доклинических, так и в клинических исследованиях.

Цель работы – сравнительная оценка фармакокинетических свойств лекарственной формы (ЛФ) макозинона капсулы 80 мг и новой ЛФ – диспергируемая таблетка (ДТ) для приготовления раствора для приема внутрь 320 мг.

Материалы и методы

Оценка растворимости субстанции макозинон в биорелевантных средах in vitro

Работа проведена с использованием биорелевантных сред [порошок для приготовления биорелевантных сред FaSSiF/FaSSiF (Biorelevant.com, Великобритания)].

Исследуемые образцы:

- макозинон, ДТ для приготовления суспензии для приема внутрь 320 мг, производитель ООО «Нова-Медика Иннотех», серия 19112018;
- макозинон, капсулы 80 мг, производитель АО «АВБА РУС», серия 01042017/3644.

Тестер растворения RC-6D (с/н 05196), ид. №76, SaintyCo Group, Китай.

Высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260 Infinity II с VWD-детектором, (з/н G7114A/ G7129A), ид. №82, Agilent Technologies, США.

Тест кинетики растворения субстанции макозинон в стандартных (0,01N соляная кислота, ацетатный буферный раствор pH 5,0) и биорелевантных средах (FaSSiF, FeSSiF) выполнялся с использованием валидированного метода ВЭЖХ количественного определения препарата макозинон.

Условия растворения 0,01N HCl:

- аппарат – лопастная мешалка;
- скорость вращения – 150 об/мин;
- время перемешивания – 90 мин;
- объем среды – 1000 мл.

Среды растворения:

- раствор соляной кислоты 0,01N;
- ацетатный буферный раствор pH 5,0;
- биорелевантная среда FeSSiF (pH 6,5);
- биорелевантная среда FaSSiF (pH 5,0).

Изучение проницаемости макозинон в тесте Caco-2 in vitro

Для оценки проницаемости субстанции макозинон через клеточный монослой использована тест-система MultiScreen Caco-2 (Millipore Corp., USA); **рис. 1, см. на цветной вклейке.**

Исследование транспорта со стороны апикальной мембраны к базолатеральной (А-В) и в обратном направлении (В-А) проводилось на 21-дневной культуре Caco-2 при концентрации вещества макозинон 10 мкМ в течение 2 ч. В качестве контрольных соединений использовали ранитидин (низкая проницаемость), пропранолол (высокая проницаемость) и родамин 123 (P-gr-транспорт). Концентрация контрольных веществ составляла 1 мкМ. Целостность клеточного монослоя подтверждали измерением сопротивления. Содержание веществ в лунках до и после эксперимента определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС), кроме родамина 123, концентрацию которого оценивали с помощью флуоресцентной спектроскопии. Содержание веществ на уровне 1–10 мкМ входит в общепринятый диапазон концентраций тестируемых веществ в тест-системе Caco-2, выбор концентрации конкретного вещества определяется чувствительностью биоаналитического метода.

Дополнительно к стандартной процедуре исследования проводилась оценка неспецифического связывания макозинона с материалом планшета Millicell 96.

Изучение фармакокинетики на собаках in vivo

Сравнительное фармакокинетическое исследование выполнено на 30 самцах собак породы бигль средней массой

14,6 кг (возраст 7–8 мес), выращенных АО ВНЦ БАВ. Условия содержания животных соответствовали общепринятым стандартам [21–23].

Исследуемые препараты:

- макозинон, таблетки диспергируемые с риской (таблетки для приготовления суспензии для приема внутрь 320 мг (ООО «НоваМедика Иннотех», Россия), серия 18112018);
- макозинон, капсулы 80 мг (АО «АВВА РУС», Россия), серия 01042017/3644.

Дизайн исследования

Исследование проводилось в два этапа.

На I этапе собакам (одна экспериментальная группа) перорально вводили, с применением стандартных приемов для введения жидких и твердых оральных форм, ЛФ макозинона.

До начала введения препаратов собаки лишались корма не менее чем за 8 ч и воды не менее чем за 1 ч. После введения препарата свободный питьевой режим разрешался через 2 ч, кормление – через 10 ч.

На II этапе работы проведено изучение влияния пищи на основные фармакокинетические параметры: AUC_{last} (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация лекарственного вещества – время» в интервале времени от 0 до момента отбора последней пробы крови с измеряемой концентрацией), $AUC_{last} T_{max}$ (время достижения максимальной концентрации), C_{max} (максимальная концентрация), K_{el} (конечная константа элиминации), $T_{1/2}$ (период полувыведения).

Для исследования выбрана доза макозинона (PBTZ169) 160 мг на собаку, что соответствовало 2 капсулам PBTZ169 80 мг и 1/2 ДТ 320 мг, предварительно суспендированной в воде. Данная дозировка является безопасной для собак.

Точки отбора крови:

- для капсул – в 15 временных точках: перед введением препарата (0) и через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 18, 24 ч после введения;
- для ДТ – в 11 временных точках: перед введением (0) и через 0,25 ч, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 5, 8, 12, 24 ч после введения.

Метод количественного определения макозинона

Количественное определение макозинона, основания, в пробах проводили валидированным методом ВЭЖХ-МС/МС детектированием аналита и внутреннего стандарта (PBTZ169-d11) в режиме мониторинга заданных реакций (MRM).

Статистическая обработка данных фармакокинетического анализа

Запись, обработка хроматограмм, построение калибровочных зависимостей и расчет точности и прецизионности анализа осуществлялись с помощью программного обеспечения Analyst 1.6.2 (AB Sciex).

Для значений концентраций исследуемого препарата в каждой временной точке рассчитывали:

- арифметическое среднее (Mean);
- стандартное отклонение (SD);
- стандартную ошибку среднего (SE);
- коэффициент вариации (CV).

Фармакокинетический анализ выполняли некомпартментным методом с помощью программного пакета WinNonlin Professional 6.3 (Pharsight Corporation, USA).

Для всех фармакокинетических параметров проводили описательный статистический анализ с помощью программ WinNonlin Professional 6.3 (Pharsight Corporation).

Сравнение биодоступности исследуемых формуляций PBTZ169 при введении натошак и после кормления проведено по лог-преобразованным параметрам C_{max} и AUC_{last} с помощью непарного t-критерия Стьюдента при 90% доверительной вероятности. Расчет показателей ФК и статистический анализ выполнены с помощью программ WinNonlin Professional 6.3 (Pharsight Corporation) и Prism 5 (GraphPad Software, Inc.).

Оценка скорости всасывания и биодоступности ДТ макозинона проведена относительно ЛФ капсулы по параметрам C_{max} , T_{max} , AUC_{last} и AUC_{inf} , а также осуществлялось сравнение фармакокинетических параметров ДТ, применяемых до и после еды между собой. Статистическое сравнение выполнялось с помощью программы Prism 5 (GraphPad Software, Inc.) с применением критериев для множественных сравнений. Поскольку исследования проводили на одних и тех же собаках, применяли тесты для повторных измерений. Сравнение C_{max} и AUC осуществляли при их лог-преобразовании с помощью дисперсионного однофакторного анализа (ANOVA) с применением теста Тьюки.

Результаты

Оценка растворимости в биореlevantных средах

При оценке растворения субстанции макозинон в среде ацетатного буферного раствора pH 5,0 показано, что высвобождение составило для навески 10 мг – 66,1%, для навески 25 мг – 35,6%, для навески 50 мг – 18,5%, т.е. в среднем предел растворения составил от 6 до 9 мг/л.

В среде FaSSiF (натошак) высвобождение составило для навески 10 мг – 25,5%, для навески 25 мг – 13,3%, для навески 50 мг – 6,9%. При этом в среде FeSSiF (после еды) высвобождение составило для навески 50 мг – 58,4%, для навески 75 мг – 22,4%, для навески 100 мг – 17,6%. Таким образом, предел растворения субстанции макозинон для среды FaSSiF (натошак) составил от 2,5 до 4 мг/л, а для среды FeSSiF (после еды) – от 16,8 до 29 мг/л.

Изучение проницаемости препарата макозинон в тесте Caco-2 in vitro

При исследовании проницаемости субстанции макозинон в тест-системе Caco-2 использованы условия для снижения неспецифического связывания – в присутствии только 1% бычьего сывороточного альбумина в акцепторных лунках, а также при совместном применении преинкубации с тестируемым веществом в донорных лунках и 1% бычьего сывороточного альбумина в акцепторных лунках. В обоих случаях значение массового баланса являлось приемлемым (выше 70%). Среднее значение проницаемости по двум экспериментам составило $2,5 \times 10^{-6}$ см/с в прямом направлении и $1,5 \times 10^{-6}$ см/с – в обратном, что соответствует низкой проницаемости.

Асимметрия транспорта при исследовании проницаемости в направлениях А-В и В-А отсутствует (индекс асимметрии менее 2), таким образом, макозинон не является субстратом для активных транспортеров.

Значения проницаемости для контрольных соединений составили: для пропранолола характерна высокая проницаемость ($P_{app} = 36,3 \times 10^{-6}$ см/с), для ранитидина – низкая проницаемость ($P_{app} = 0,6 \times 10^{-6}$ см/с). Родамин 123 в прямом направлении А-В имеет низкую проницаемость ($0,6 \times 10^{-6}$ см/с) с индексом асимметрии 6,4, который снижается до 1,3 в присутствии ингибитора P-гр циклоспорина А. Таким образом,

Основные фармакокинетические параметры макозинона ДТ 160 мг, вводимой в виде суспензии после дозирования натошак (I этап исследования) и на фоне приема пищи (II этап исследования), а также капсул 80 мг в дозе 160 мг при введении их натошак в исследованиях *in vivo* у собак

Группы	Средние значения оцениваемого параметра, М±SD					
	AUC _{inf} , нг·ч/мл	C _{max} , нг/мл	T _{1/2} , ч	K _{el}	MRT _{last} , ч	T _{max} , ч
Капсулы (натошак)	88,8±41,1	24,7±2,4	1,46±0,5	0,5±0,26	3,5±0,8	1,8±0,3
ДТ (натошак)	255±105	58,2±17,8	6,4±2,1	0,12±0,04	6,5±1,1	1,2±1,0
ДТ (после еды)	398±146	146±111	3,2±1,1	0,216±0,08	3,60,4±0,4	0,82±1,5

полученные результаты для контрольных соединений являются адекватными и демонстрируют пригодность данной тест-системы Сасо-2.

Очевидно, что проницаемость макозинона обусловлена пассивной диффузией через клеточные мембраны.

Изучение ФК на собаках

На рис. 2, см. на цветной вклейке, представлены усредненные значения фармакокинетических кривых препарата макозинон, ДТ для приготовления суспензии для приема внутрь в дозе 160 мг, после введения как на фоне приема пищи, так и натошак. На рис. 2 также изображена фармакокинетическая кривая для ЛФ капсулы 80 мг при введении их в той же дозе.

Произведен расчет фармакокинетических параметров для каждой ЛФ, усредненные значения которых также приведены в таблице.

Обсуждение

В ходе ранее проведенных клинических и доклинических исследований были установлены некоторые особенности ФК макозинона [24].

Так, в ходе пилотного клинического исследования IIa фазы у пациентов с впервые выявленным ТБ органов дыхания с бактериовыделением и сохраненной чувствительностью к изониазиду и рифампицину изучена ФК макозинона при ежедневном приеме лекарственной формы капсула 80 мг в дозах 160, 320 и 640 мг/сут в течение 14 дней в режиме монотерапии и при однократном приеме [12]. Установлено статистически значимое увеличение ФК параметра AUC₀₋₂₄ на фоне многократного дозирования по сравнению с однократным приемом: в 2,9 раза в группе терапии PBTZ169 (320 мг) и 2,1 раза в группе терапии PBTZ169 (640 мг).

Также установлено статистически значимое повышение параметра C_{max} на фоне многократного дозирования по сравнению с однократным приемом: в 3,4 раза для группы терапии PBTZ169 (320 мг). Таким образом, результаты клинического исследования показали, что для достижения терапевтического эффекта требуется увеличивать либо дозу препарата, либо биодоступность самой субстанции макозинон [12].

Низкая биодоступность может быть связана со степенью проницаемости макозинона. Результаты исследования *in vitro* с использованием клеток кишечной аденокарциномы Сасо-2 по оценке проницаемости позволяют отнести препарат макозинон к веществам с низкой проницаемостью. Также следует отметить, что макозинон не является субстратом для активных транспортеров, а его проницаемость обусловлена только пассивной диффузией.

При этом, выявленная в тесте кинетики растворения выравненная зависимость между значением показателя рН и

степенью растворения позволяет предположить, что субстанция макозинон может растворяться главным образом в желудке, а всасывание происходит в верхних отделах кишечника. При этом показано, что в биорелевантной среде FaSSIF (моделирование состояния «после еды») субстанция макозинон имеет высокие показатели растворимости, тогда как в среде FeSSIF (натошак) практически не растворяется. Эти данные полностью согласуются с результатами, полученными в ходе клинического исследования Ib фазы [12], которое имело дизайн открытого проспективного несравнительного исследования безопасности, переносимости, ФК и влияния пищи препарата PBTZ169 в капсулах 80 мг после однократного, двукратного (2 раза в день) или многократного применения в возрастающих дозах.

По результатам анализа относительной биодоступности и относительной степени всасывания установлено, что после приема пищи наблюдается существенное статистически значимое увеличение основных ФК параметров препарата макозинон при применении в дозе 640 мг: параметра AUC_{0-∞} – в 3,45 раза, параметра AUC_{0-t} (f') – в 3,50 раза и параметра C_{max} – в 2,29 раза; 90% доверительные интервалы для отношения (после еды/натошак) средних геометрических значений параметров относительной биодоступности [f=AUC_{0-∞}(T)/AUC_{0-∞}(R); f'=AUC_{0-t}(T)/AUC_{0-t}(R)] и относительной степени всасывания [f''=C_{max}(T)/C_{max}(R)] составили 293,99–403,80% для f, 300,94–407,52% для f' и 179,29–292,56% для f'' и находятся вне установленных пределов 80,00–125,00%, что также подтверждает вывод о наличии влияния пищи на фармакокинетические показатели препарата макозинон.

Продemonстрировано, что препарат всасывался и выводился из организма значительно медленнее при применении после приема пищи в сравнении с применением препарата натошак [12].

При этом следует отметить, что повышение дозы макозинона, с одной стороны, не приводит к значимому повышению биодоступности, что связано с так называемым узким окном абсорбции, а с другой – возникает проблема удобства приема для пациентов. Таким образом, на основании результатов как клинических, так и доклинических исследований сделан вывод о необходимости создания удобной для приема пациентами ЛФ с улучшенными фармакокинетическими параметрами – ДТ для приготовления суспензии для приема внутрь.

ДТ макозинона разработана в соответствии с современными правилами надлежущей производственной практики и требованиями к фармацевтической разработке [25]. В ходе сравнительных фармакокинетических исследований на собаках двух ЛФ макозинона (капсулы и ДТ) показано, что для ДТ характерно более быстрое достижение пиковой концентрации действующего вещества в плазме крови. Для капсул макозинона медиана T_{max} составила 1,8 ч (ранг 1,5–2 ч), тогда как для ДТ – 1 ч (ранг 0,3–3 ч).

Средние значения $C_{\max}$ макозинона при введении ДТ выше по сравнению с $C_{\max}$ капсул (см. таблицу). Следует отметить, что у ДТ межсубъектная вариабельность по $C_{\max}$ составила более 30%, что значительно выше, чем у капсул (10%). Тем не менее отличия по $C_{\max}$ от капсул для всех таблеток являлись статистически значимыми ($p < 0,05$).

Общая экспозиция в плазме макозинона (AUC) при введении ДТ также выше, чем при введении капсул, – в 2,4 раза.

Сравнительная биодоступность капсул и суспензии ДТ в условиях натощак AUC_{last} составляет 17% и 67% относительно AUC_{last} суспензии.

Таким образом, более высокие средние значения $C_{\max}$ и AUC макозинона в экспериментах на собаках при дозировании ДТ показывают, что данная ЛФ обеспечивает более высокую степень всасывания и биодоступность субстанции, чем ЛФ капсулы при одинаковых дозах действующего вещества.

Следует отметить, что существенным фактором, влияющим на ФК параметры, является режим приема препарата (после еды или натощак). В проведенных ранее клинических исследованиях Ib фазы [12] после приема пищи наблюдается существенное статистически значимое увеличение основных ФК параметров препарата макозинон, что согласуется с данными по растворению субстанции макозинон в биореlevantных средах и указывает на существование так называемого узкого окна абсорбции для макозинона. В исследованиях на собаках также показано, после еды $C_{\max}$ макозинона была в 1,8 раза, а AUC_{last} – в 1,3 раза больше, чем при дозировании натощак. Из-за высокой вариабельности статистическая значимость отличий ФК параметров натощак и после еды не достигнута ($p > 0,1$), однако тенденция к увеличению биодоступности макозинона на фоне пищи прослеживается.

Разработка новой ЛФ, таблетка для приготовления суспензии для приема внутрь, позволила улучшить основные ФК-показатели, такие как экспозиция, биодоступность, и полностью решила проблему удобства приема препарата. Однако использование данной ЛФ, скорее всего, потребует ежедневного двукратного приема в день препарата с целью обеспечения эффективной антикобактериальной активности и уменьшения риска развития резистентности. Также необходимо снизить амплитудные колебания содержания препарата в плазме крови с целью снижения возможных нежелательных явлений.

Очевидно, что выявленные особенности физико-химических свойств субстанции макозинон следует учитывать при разработке ЛФ. Известно, что для субстанций II и IV классов по биофармацевтической классификационной системе – БКС (макозинон относится к IV классу) характерны особенности ФК, такие как разобщение зон растворения и всасывания, наличие абсорбционного окна, высокий пресистемный метаболизм и высокая фармакокинетическая вариабельность, которые создают дополнительные трудности на этапе обеспечения требуемого уровня биодоступности и могут быть определены как биофармацевтически значимые [26–28].

Данные фармакокинетических исследований ЛФ с немедленным высвобождением на крупных животных (собаки породы бигль) подтверждают результаты тестов кинетики растворения и проницаемости, а также гипотезу об узком окне абсорбции. Фармакокинетические параметры $T_{\max}$ (0,5–1 ч) и константа элиминации ($K_{\text{el}} = 0,8$) свидетельствует о

том, что после введения препарата максимальная абсорбция наблюдается в течение первых 30 минут и соответствует верхним отделам тонкого кишечника [22]. Известно, что частицы лекарства, как и пищи, измельчаясь в желудке (до 1–2 мм), поступают в тонкий кишечник, где и идет, особенно в верхней его трети, основной процесс всасывания большинства препаратов. Этому способствует чрезвычайно развитая площадь поверхности – система ворсинок, а также клеточных микроворсинок на апикальной (внутрикишечной) стороне кишечных клеток (энтероцитов).

Результаты исследований о влиянии приема пищи свидетельствуют о повышении в этих условиях биодоступности форм немедленного высвобождения препарата макозинон. Считается [23], что положительное влияние на показатели биодоступности ($C_{\max}$, экспозиция) обеспечивается за счет задержки и растворения ЛП в желудке и последующей солюбилизации пищеварительными соками. Учитывая класс субстанции макозинон по классификации БКС, одним из перспективных направлений решения задачи дальнейшего повышения биодоступности нового перспективного препарата Макозинон является создание принципиально новой ЛФ с модифицированным высвобождением, учитывающей узкое окно абсорбции.

Заключение

Конечной целью усилий по разработке лекарств от ТБ является разработка нового более эффективного режима, который может заменить существующую комбинированную терапию. Одним из наиболее перспективных ингибиторов декаренил-b-D-рибозо-1-эпимеразы считается макозинон. Его профили безопасности и переносимости, ФК и эффективность по параметру ранней бактерицидной активности оценены в ходе экспериментальных, доклинических и трех клинических исследований, проведенных компанией ООО «Ниармедик Плюс» в России (NCT04150224, NCT03334734, NCT03036163) [11, 12]. Безопасность и высокая переносимость препарата также подтверждены в рамках исследований безопасности, переносимости и ФК макозинона у здоровых добровольцев, проводимых некоммерческим фондом «Инновационные лекарства для туберкулеза» (фонд iM4TB) с поддержкой фонда Билла и Мелинды Гейтс [28, 29].

В ходе проведенных исследований установлены особенности ФК препарата макозинон, которые имеют критическое значение для разработки эффективной ЛФ [11, 12]. Предполагается, что после введения препарата максимальная абсорбция наблюдается в течение первых 30 минут и происходит главным образом в верхних отделах тонкого кишечника. При этом положительное влияние пищи на параметры биодоступности связаны с задержкой субстанции в желудке и лучшим растворением ЛП в желудке и последующей солюбилизацией пищеварительными соками. Учитывая класс препарата макозинон по БКС, одним из перспективных направлений решения повышения биодоступности, а следовательно, и эффективности препаратов макозинона является создание ЛФ с модифицированным высвобождением, учитывающих узкое окно абсорбции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. S. WHO: Geneva, Global TB Report 2019, 2019.
2. Tiberi S, et al. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:e183-e198. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30110-5
3. World Health Organization, Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World: Third Global Report/the WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. 2004.
4. World Health Organization. The end TB strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. 2015. https://www.who.int/tb/post2015_TBstrategy.pdf?ua=1
5. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». 2020 [All-Russian public organization "Russian Society of Phthisiologists". Clinical guidelines "Tuberculosis in adults." 2020 (In Russ.)].
6. Andries K, et al. A Diarylquinoline drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis. *Science*. 2005 Jan 14;307(5707):223-7. doi: 10.1126/science.1106753
7. Matsumoto M, et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLoS Med*. 2006;3(11):e466. doi: 10.1371/journal.pmed.0030466
8. Stover CK, et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature*. 2000;405(6789):962-6. doi: 10.1038/35016103
9. Clinical Pipeline. Working Group for New TB Drugs. <https://www.newtbdugs.org/pipeline/clinical>
10. WHO. WHO Drug Information. 2018;32(3). https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/DrugInformation2018_Vo132-3/en/
11. Makarov V, Mikušová K. Development of macozinone for TB treatment: An update. *Appl Sci*. 2020;10(7):2269. doi: 10.3390/app10072269
12. Марьяндышев А.О., Хохлов А.Л., Смердин С.В. и др. Основные результаты клинических исследований эффективности, безопасности и фармакокинетики перспективного противотуберкулезного препарата макозинон (PBTZ169). *Терапевтический архив*. 2020;92(3):61-72 [Mariandyshov AO, Khokhlov AL, Smerdin SV, et al. The main results of clinical trials of the efficacy, safety and pharmacokinetics of the perspective anti-tuberculosis drug makozinone (PBTZ169). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020;92(3):61-72 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.03.000621
13. Makarov V, et al. Benzothiazinones kill Mycobacterium tuberculosis by blocking arabinan synthesis. *Science*. 2009;324(5928):801-4. doi: 10.1126/science.1171583
14. Zumla AI, et al. Review New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:327. www.thelancet.com/infection
15. Pasca MR, et al. Clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis in four European hospitals are uniformly susceptible to benzothiazinones. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(4):1616-8. doi: 10.1128/AAC.01676-09
16. Черноусова Л.Н., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г. и др. Активность in vitro лекарственного кандидата PBTZ169, гидрохлорид, в отношении клинических штаммов Mycobacterium tuberculosis с широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(9):73-9 [Chernousova LN, Andreevskaya SN, Smirnova TG, et al. In vitro action of the drug candidate of pbtz169, hydrochloride action in respect of clinical strains of Mycobacterium tuberculosis with extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(9):73-9 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-9-73-79
17. Makarov V, et al. Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones. *EMBO Mol Med*. 2014;6(3):372-83. doi: 10.1002/emmm.201303575
18. Pio A, Chaulet P. Tuberculosis Handbook. 1998.
19. Zignol M, et al. Population-based resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(10):1185-92. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30190-6
20. Avalos E, et al. Frequency and geographic distribution of gyrA and gyrB mutations associated with fluoroquinolone resistance in clinical Mycobacterium tuberculosis isolates: A systematic review. *PLoS One*. 2015;10(3). doi: 10.1371/journal.pone.0120470
21. Nih, Od, Oer, Olaw, Guide Laboratory Animals for the Care and use of Eighth Edition Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals Institute for Laboratory Animal Research Division on Earth and Life Studies. 2011.
22. ФГУП ВНИЦСМВ, ГОСТ 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. 2015 [FSUE "VNITsSMV" GOST 33044-2014. Principles of Good Laboratory Practice (In Russ.)]
23. СП 2.2.1.3218-14. Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев). 2014 [SP 2.2.1.3218-14. Sanitary and Epidemiological Requirements for the Design, Equipment and Maintenance of Experimental Biological Clinics (Vivariums). 2014 (In Russ.)].
24. EMA/CHMP/ICH, Committee for Human Medicinal Products ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. 2017; p. 24.
25. Демина Н.Б. Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;2:56-60 [Demina N.B. Biofarmatsevticheskaja klassifikatsionnaja Sistema kak instrument razrabotki dizaina i tekhnologii lekarstvennoi formy. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2017;2:56-60 (In Russ.)].
26. Головенко Н.Я., Борисюк И.Ю. Биофармацевтическая классификационная система – экспериментальная модель прогнозирования биодоступности лекарственных средств. *Биомедицинская химия*. 2008;54(4):392-407 [Golovenko NI, Borisjuk IU. Biofarmatsevticheskaja klassifikatsionnaja sistema – eksperimental'naja model' prognozirovaniia biodostupnosti lekarstvennykh sredstv. *Biomeditsinskaja khimiia*. 2008;54(4):392-407 (In Russ.)].
27. Сеткина С.Б., Хишова О.М. Алгоритм биофармацевтической оценки на этапе фармацевтической разработки лекарственных средств. Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 72-й научной сессии сотрудников университета. Витебский гос. мед. ун-т. 2017; с. 307-10 [Setkina SB, Khishova OM. Algoritm biofarmatsevticheskoi otsenki na etape farmatsevticheskoi razrabotki lekarstvennykh sredstv. Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii. Materialy 72-i nauchnoi sessii sotrudnikov universiteta. Vitebskii gos. med. un-t. 2017; p. 307-10 (In Russ.)].
28. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Ex-vivo Antitubercular Activity of PBTZ169 Formulation – Full Text View – ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03423030>
29. Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of PBTZ169 in Multiple Dosing – Full Text View – ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03776500>

Поступила 03.11.2020

Клинико-экономическое сравнение использования препаратов реслизумаб, меполизумаб и бенрализумаб в терапии тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы

С.К. Зырянов^{1,2}, С.Н. Авдеев^{3,4}, Д.А. Иванов¹, М.В. Журавлева^{3,5}, Н.П. Княжеская⁶, Н.В. Матвеев^{6,7}, Н.А. Ненашева⁸, Д.С. Фомина^{3,9}, М.Ю. Фролов¹⁰

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷ООО «Тева», Москва, Россия;

⁸ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁰ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Резюме

В последние несколько лет клинико-фармакологические подходы к ведению пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТА) существенно пересмотрены. Для лечения тяжелой эозинофильной астмы предложены моноклональные антитела – ингибиторы интерлейкина-5 (IL-5): реслизумаб, меполизумаб, бенрализумаб. Перечисленные препараты зарегистрированы в России и включены в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Цель. Сравнение клинических и экономических последствий применения биологических препаратов, антагонистов IL-5 при терапии тяжелой эозинофильной астмы у взрослых пациентов.

Материалы и методы. Использованы 2 метода клинико-экономического исследования: анализ «затраты–эффективность» и анализ влияния на бюджет. При сравнении показателей эффективности с помощью непрямого сравнения особое внимание уделено сопоставимости групп пациентов, получавших терапию сравниваемыми препаратами. При расчете стоимости терапии тяжелой бронхиальной астмы (ТА) применены два подхода: с использованием клинико-статистических групп (КСГ), что применимо к большинству регионов России, и без использования КСГ, что релевантно лишь для малого числа регионов России.

Результаты. На основании проведенного исследования без использования КСГ для расчета стоимости законченного случая заболевания показано, что с точки зрения влияния на бюджет доминирующим препаратом для терапии пациентов с массой тела менее 70 кг является реслизумаб, от 70 до 110 кг – меполизумаб, и несколько более затратным является реслизумаб, в группе пациентов с массой тела более 110 кг наиболее экономичен также меполизумаб. Вычисление коэффициента «затраты–эффективность» показало, что данный коэффициент для пациентов с массой до 110 кг наименьший для реслизумаба, что свидетельствует о доминировании этого препарата у пациентов данной группы. Исследования с использованием КСГ для расчета стоимости законченного случая заболевания показали, что стоимость годового курса бенрализумаба в большинстве регионов России будет превышать сумму, которая может быть компенсирована территориальным фондом обязательного медицинского страхования на терапию бронхиальной астмы генно-инженерными препаратами у одного больного. В связи с этим дальнейшее сравнение проводилось для реслизумаба и меполизумаба. Анализ влияния на бюджет продемонстрировал равные затраты бюджета на терапию реслизумабом и меполизумабом. При этом анализ «затраты–эффективность» показал более высокую экономическую эффективность реслизумаба по сравнению с меполизумабом (независимо от массы тела пациента).

Заключение. Результаты клинико-экономического исследования позволяют предположить, что на основании анализа «затраты–эффективность» доминирующим препаратом-антагонистом IL-5 является реслизумаб [для всех пациентов с тяжелой эозинофильной астмой (независимо от массы тела) при использовании КСГ и пациентов с массой тела до 110 кг без использования КСГ]. Анализ влияния на бюджет демонстрирует наиболее высокую экономичность реслизумаба для пациентов с массой тела до 70 кг (без применения КСГ), при использовании КСГ затраты бюджета для меполизумаба и реслизумаба равны у пациентов с любой массой тела.

Ключевые слова: клинико-экономическое исследование, реслизумаб, меполизумаб, бенрализумаб, тяжелая астма, эозинофильная астма, клинико-статистические группы, регионы России.

Для цитирования: Зырянов С.К., Авдеев С.Н., Иванов Д.А. и др. Клинико-экономическое сравнение использования препаратов реслизумаб, меполизумаб и бенрализумаб в терапии тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 172–179. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200494

Clinical and economic comparison of utilization of reslizumab, mepolizumab and benralizumab in the treatment of severe eosinophilic asthma

S.K. Zyryanov^{1,2}, S.N. Avdeev^{3,4}, D.A. Ivanov¹, M.V. Zhuravleva^{3,5}, N.P. Kniajeskaia⁶, N.V. Matveev^{6,7}, N.A. Nenasheva⁸, D.S. Fomina^{3,9}, M.Iu. Frolov¹⁰

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №24, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia;

⁵Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia;

⁶Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁷Teva Ltd., Moscow, Russia;

⁸Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁹City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

¹⁰Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

During last few years, the approaches to the management of patients with severe asthma have been revised. Monoclonal antibodies (MABs), inhibitors of interleukin-5 (reslizumab, mepolizumab, benralizumab) have been recently introduced for the treatment of severe eosinophilic asthma. The mentioned drugs were approved in Russia and included into the list of Vially Essential Drugs.

Aim. The aim of this study was to compare the clinical and economic consequences of the use of biological agents that antagonize IL-5 in the treatment of severe eosinophilic asthma in adults.

Materials and methods. Two methods of clinical and economic research were used: assessment of the cost-effectiveness ratio and analysis of the budget impact. The effectiveness of the drugs was assessed using indirect comparison; special attention was paid to comparability of the patient groups in the studies chosen for such an assessment. Two approaches were used for calculation of the cost of therapy for severe asthma: using DRGs (applicable to most regions of Russia), and without the use of DRGs, which is relevant only for few Russian regions.

Results. Basing on the data obtained from a budget impact study without the use of DRG, it was shown that reslizumab was dominating for patients with body mass of up to 70 kg, while for the patients with body mass of 70 to 110 kg, mepolizumab was dominating, while utilization of reslizumab appeared to be somewhat more expensive. In the group of patients with body mass over 110 kg, mepolizumab also was dominating. The calculation of the cost-effectiveness ratio (CER) showed that reslizumab appeared to be dominating over two other MABs. The results of the study using the DRG demonstrated that the cost of an annual course of benralizumab in most cases in Russia would exceed the amount that can be compensated by Territorial Funds for Mandatory Medical Insurance to a healthcare institution for therapy of bronchial asthma in one adult patient with genetically engineered drugs. Therefore, further comparisons were made for reslizumab and mepolizumab only. Analysis of the impact on the budget demonstrated that treatment with reslizumab and mepolizumab would represent a similar burden for the budget. When applying cost-effectiveness analysis, reslizumab was more cost-effective than mepolizumab (regardless of patient body mass).

Conclusion. Thus, the results of the clinical and economic study suggested that, basing on the cost-effectiveness analysis, reslizumab appeared to be the dominant IL-5 antagonist (regardless of body mass if DRG approach was used and in patients with body mass up to 110 kg, if such an approach was not used). Basing on budget impact analysis, calculations without use of DRG approach showed superiority of reslizumab over mepolizumab and benralizumab for the patients with body mass up to 70 kg and the DRG-based approach showed equal burden for the budget for reslizumab and mepolizumab for the patients with any body mass.

Keywords: pharmacoeconomic study, reslizumab, mepolizumab, benralizumab, severe asthma, eosinophilic asthma, disease-related groups, regions of Russia.

For citation: Zyryanov S.K., Avdeev S.N., Ivanov D.A., et al. Clinical and economic comparison of utilization of reslizumab, mepolizumab and benralizumab in the treatment of severe eosinophilic asthma. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (12): 172–179. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200494

БА – бронхиальная астма
ДС – дневной стационар
КЗ – коэффициент относительной затратоемкости
КС – круглосуточный стационар
КСГ – клиничко-статистическая группа
ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
МАТ – моноклональное антитело
МНН – международное непатентованное наименование

ТА – тяжелая бронхиальная астма
ТФОМС – территориальный фонд обязательного медицинского страхования
ФОМС – фонд обязательного медицинского страхования
CER (cost-effectiveness ratio) – коэффициент «затраты–эффективность»
IL-5 – интерлейкин-5

Введение

В последние несколько лет в связи с уточнением молекулярно-клеточных механизмов воспаления, лежащих в основе патогенеза бронхиальной астмы (БА), клиничко-фармакологические подходы к ведению пациентов с данным заболеванием существенно пересмотрены. В Российской Федерации и ряде других стран приняты согласительные документы, содержащие отдельные рекомендации по ведению пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТА) [1–3].

При относительно невысокой доле пациентов с ТА в общей популяции астматиков (5–10%) необходимо отметить, что именно эта когорта больных потребляет более 1/2 финансовых средств, затрачиваемых на терапию БА [4]. Современные представления о лечении ТА включают фенотипированный подбор терапии на основании индивидуальных данных пациента, а также в соответствии с преобладающим при воспалении типом клеток – нейтрофильный, эозинофильный или смешанный фенотип БА [5–10]. Одним из наиболее распространенных фенотипов ТА является эозинофильный, который может быть характерен для пациентов с аллергической, неаллергической БА, а также для лиц с аспириновой или гормонзависимой формами заболевания [11].

Продemonстрировано, что степень эозинофилии при эозинофильном воспалении дыхательных путей коррелирует с тяжестью течения заболевания [12], поэтому снижение уровня эозинофилии – значимая цель современной терапии ТА. Эффективным способом влияния на эозинофильное воспаление является назначение биологических препаратов – антагонистов провоспалительного цитокина интерлейкина-5 (IL-5), одного из ключевых медиаторов, способствующих созреванию, накоплению и активации эозинофилов в организме человека. Использование в клинической практике антагонистов IL-5 позволяет влиять на факторы, обуславливающие формирование социального и экономического бремени заболевания – сократить частоту обострений и улучшить контроль ТА [13, 14].

На момент проведения исследования в РФ зарегистрированы три биологических препарата (моноклональные антитела – МАТ), являющихся антагонистами либо самого IL-5 (реслизумаб, меполизумаб), либо IL-5-рецепторов (бенрализумаб). В 2019 г. все три препарата включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Цель исследования – сравнение клинических и экономических последствий применения биологических препара-

Таблица 1. Зарегистрированные в РФ биологические препараты, антагонисты IL-5, рекомендованные для применения при тяжелой эозинофильной астме

МНН	Класс АТХ	АТХ код	Мишень	Путь введения
Реслизумаб	Иные системные препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей	R03DX08	IL-5	Внутривенный
Меполизумаб	То же	R03DX09	IL-5	Подкожный
Бенрализумаб	То же	R03DX10	IL-5Rα субъединица (рецептор IL-5)	Подкожный

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование, АТХ – анатомо-терапевтическо-химическая классификация.

тов, антагонистов IL-5, при терапии тяжелой эозинофильной БА у взрослых пациентов.

Материалы и методы

В настоящем исследовании рассмотрены три препарата, являющиеся антагонистами IL-5 и показанные для терапии БА согласно официальным инструкциям по применению, которые зарегистрированы в настоящее время в РФ. Основные характеристики этих препаратов приведены в **табл. 1**.

Целевая популяция данного исследования включает взрослых пациентов (18 лет и старше), так как для реслизумаба и бенрализумаба возраст до 18 лет является противопоказанием к применению. В данном исследовании принято допущение, что все пациенты с ТА могут получать любой из сравниваемых препаратов, так как закономерности выбора целевой популяции для каждого из препаратов в настоящее время недостаточно изучены и пока не закреплены в российских клинических рекомендациях.

Результаты

Клиническая эффективность

В качестве критерия эффективности, общего для всех сравниваемых препаратов, использован показатель снижения частоты клинически значимых обострений по сравнению с плацебо.

Систематический поиск данных об эффективности сравниваемых препаратов проведен двумя авторами независимо друг от друга и включал поиск опубликованных результатов релевантных исследований в международных базах данных Medline, Medscape, Tripdata, EMBASE. Первичные результаты систематического поиска структурированы и объединены, дублирующие результаты исключены, дальнейшая работа каждым из исследователей проводилась с объединенным массивом данных.

Поиск литературных данных для сравнительной оценки эффективности трех препаратов представлял определенные сложности, так как основные исследования, на основе которых такое сравнение могло быть проведено, гетерогенны как по характеристикам пациентов, так и по использованным критериям эффективности.

В частности, в Кокрановском систематическом обзоре (Н. Farne и соавт., 2017 [15]) для оценки эффективности реслизумаба в сравнении с плацебо использованы данные двух рандомизированных клинических исследований, опубликованные М. Castro и соавт. [16]. В эти рандомизированные клинические исследования включены пациенты с одним и более обострениями астмы в течение 12 мес, предшествующих терапии. Что касается исследований эффективности меполизумаба, в данные исследования включены пациенты с 2 и более обострениями в предшествующие 12 мес. Однако в 2019–2020 гг. получены данные К. Yan и соавт. [17], а также М. Wechsler и соавт. [18], которые свидетельствуют о том, что частота предшествующих обострений является одним из конфаундеров, влияющих на оценку эффективности антагонистов IL-5 при терапии БА. В связи с этим принято решение использовать для оценки эффективности реслизумаба не результаты рандомизированных клинических исследований М. Castro и соавт., а анализ подгрупп данных исследований, проведенный М. Wechsler и соавт. [18], для более корректного сопоставления критериев эффективности реслизумаба, меполизумаба и бенрализумаба. Оценка эффективности меполизумаба и бенрализумаба базируется на данных систематического обзора Н. Farne и соавт. [15]. На основании приведенных публикаций проведено не прямое сравнение эффективности препаратов с использованием общепринятой методологии [19, 20] (**табл. 2**).

Оценка затрат

Расчет потребности в препаратах произведен на основании данных о режиме введения и дозировании, содержа-

Сведения об авторах:

Авдеев Сергей Николаевич – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пульмонологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зав. клиническим отд. ФГБУ «НИИ пульмонологии». ORCID: 0000-0002-5999-2150

Иванов Дмитрий Андреевич – аспирант каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0001-7527-5840

Журавлева Марина Владимировна – д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ФГБУ НЦЭСМП. ORCID: 0000-0002-9198-8661

Княжеская Надежда Павловна – к.м.н., доц. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-1562-6386

Матвеев Николай Валентинович – д.м.н., проф. каф. медицинской кибернетики и информатики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», менеджер по оценке технологий здравоохранения ООО «Тева». ORCID: 0000-0002-9965-3153

Ненашева Наталья Михайловна – д.м.н., проф., зав. каф. аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-3162-2510

Фомина Дарья Сергеевна – к.м.н., доц., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зав. Центром аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГKB №52. ORCID: 0000-0002-5083-6637

Фролов Максим Юрьевич – к.м.н., доц. каф. клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ. ORCID: 0000-0002-0389-560X

Контактная информация:

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., проф. ФГАОУ ВО РУДН, ГБУЗ ГKB №24. Тел.: +7(495)613-04-08; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6348-6867

Таблица 2. Оценка эффективности реслизумаба, меполизумаба и бенрализумаба (для пациентов с 2 и более обострениями астмы за 12 мес, предшествующих началу терапии)

МНН	Источник	Отношение частоты обострений в сравнении с плацебо (95% ДИ)	Снижение частоты обострений в сравнении с плацебо	Отношение частоты обострений при терапии реслизумабом по сравнению с другими МАТ (95% ДИ)
Реслизумаб	М. Wechsler и соавт., 2020	0,35 (0,26–0,49)	1–0,35=0,65	–
Меполизумаб	Н. Farne и соавт., 2017	0,45 (0,36–0,55)	1–0,45=0,55	0,78 (0,64–0,94)*
Бенрализумаб	Н. Farne и соавт., 2017	0,59 (0,51–0,68)	1–0,59=0,41	0,59 (0,50–0,71)*

Примечание. ДИ – доверительный интервал; *различия с реслизумабом достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 3. Стоимость одной упаковки лекарственных препаратов с учетом НДС и оптовой надбавки

МНН	Форма выпуска	Стоимость, руб.
Реслизумаб	Флакон, 10 мл (100 мг)	25 215,44
Меполизумаб	Флакон, 100 мг	64 390,48
Бенрализумаб	Шприц (30 мг)	152 463,17

Таблица 4. Частота введений лекарственных препаратов в течение года (согласно инструкциям по медицинскому применению лекарственных препаратов)

МНН	Периодичность введения препаратов	Число введений в год
Реслизумаб	Каждые 4 нед	13
Меполизумаб	Каждые 4 нед	13
Бенрализумаб	Каждые 4 нед (первые 3 инъекции) и затем каждые 8 нед	8

щихся в инструкциях по применению [21]. Размер бюджета рассчитан на основании сведений о дозировании и режиме введения для гипотетической группы 1 тыс. человек.

При сравнении режимов дозирования установлено, что режим дозирования реслизумаба зависит от массы тела пациента, поэтому этот показатель должен быть учтен при расчете потребности. Дозировки меполизумаба и бенрализумаба являются фиксированными, вне зависимости от массы тела пациента.

Расчет стоимости годового курса терапии каждым из препаратов на одного пациента проведен с 2 позиций:

- 1) с позиции лечебно-профилактических учреждений – ЛПУ (для регионов, где не используется система оплаты на основании клинико-статистических групп – КСГ);
- 2) с позиции плательщика – территориальных фондов обязательного медицинского страхования – ТФОМС (на основании КСГ).

Оценка затрат с позиции ЛПУ

Несмотря на то, что значительная часть регионов России в настоящее время использует метод КСГ для определения сумм возмещения ТФОМС оказанной ЛПУ медицинской помощи, в нескольких регионах России данный способ не применяется. С учетом этого произведена оценка прямых медицинских затрат на терапию ТА препаратами реслизумаб, меполизумаб, бенрализумаб на основании стоимости годового курса терапии препаратами сравнения, затрат ЛПУ на организацию оказания медицинской помощи (стоимость процедур, оплата труда медицинского персонала).

Для расчета стоимости годового курса терапии с применением препаратов сравнения использованы предельные зарегистрированные цены согласно данным Государственного реестра предельных отпускных цен [22] (табл. 3), с учетом частоты введения применяемых для лечения ТА препаратов

(табл. 4). Цены на одну упаковку каждого из препаратов сравнения рассчитаны с учетом НДС (10%) и оптовой надбавки (12%). Для расчетов выбран средний уровень оптовой надбавки из применяемых на момент исследования [23].

Расчет затрат на организацию оказания медицинской помощи произведен исходя из того, что при введении биологических препаратов необходимо медицинское наблюдение за пациентами в течение нескольких часов, что может быть осуществлено в условиях дневного стационара (ДС). Таким образом, принято допущение, что в течение года каждому больному потребуются 13 введений реслизумаба или меполизумаба либо 8 введений бенрализумаба, что, соответственно, потребует 13 или 8 госпитализаций пациентов в ДС. Кроме того, принято допущение, что каждое обострение ТА потребует госпитализации больных в круглосуточный стационар (КС). Стоимость госпитализаций в ДС (для введения препаратов) и КС (для терапии обострений) оценена согласно актуальным нормативам КСГ, используемым для расчета стоимости терапии в подавляющем большинстве территорий РФ с учетом коэффициентов относительной затратоемкости (КЗ) для КСГ ds23.001 «Болезни органов дыхания» ($K3=0,90$) и КСГ st23.005 «Астма, взрослые» ($K3=1,11$) соответственно.

Поскольку в каждом регионе РФ ежегодно утверждается свой размер базовых ставок для вычисления средней стоимости законченного случая по отдельным КСГ (с использованием КЗ и дополнительных коэффициентов), для расчета средневзвешенного значения базовой ставки на 2020 г. выбраны 8 регионов России, в которых проживает в общей сложности более 30 млн человек, т.е. около 25% населения РФ. Средневзвешенная базовая ставка для ДС оказалась равной 12 393,74 руб., таким образом, с учетом коэффициента затратоемкости (КЗ) для КСГ ds23.001, равного 0,90, средние затраты на 1 законченный случай госпитализации больного ТА в ДС составят $12\,393,74 \times 0,90 = 11\,154,37$ руб. С уче-

Таблица 5. Стоимость годового курса препаратами сравнения для терапии тяжелой эозинофильной БА

МНН	Стоимость одной упаковки препарата, руб.	Число упаковок препарата, необходимое для одного введения	Число упаковок препарата, необходимое для терапии в течение года	Стоимость необходимого числа упаковок препарата в год, руб.
<i>Для пациентов с массой тела ниже 70 кг</i>				
Реслизумаб	25 215,44	2	26	655 601,51
Меполизумаб	64 390,48	1	13	837 076,24
Бенрализумаб	152 463,17	1	8	1 219 705,33
<i>Для пациентов с массой 70–110 кг</i>				
Реслизумаб	25 215,44	3	39	983 402,26
Меполизумаб	64 390,48	1	13	837 076,24
Бенрализумаб	152 463,17	1	8	1 219 705,33
<i>Для пациентов с массой тела более 110 кг</i>				
Реслизумаб	25 215,44	4	52	1 311 203,01
Меполизумаб	64 390,48	1	13	837 076,24
Бенрализумаб	152 463,17	1	8	1 219 705,33

Таблица 6. Расчет годовых затрат ЛПУ на организацию оказания медицинской помощи при введении антагонистов IL-5 (из расчета одна госпитализация в ДС на одно введение препарата)

МНН	Затраты на одну госпитализацию в ДС (ds23.001 «Болезни органов дыхания» КЗ=0,9), руб.	Число госпитализаций за год	Сумма затрат на госпитализации в ДС одного пациента за год, руб.
Реслизумаб	11 154,37	13	145 006,81
Меполизумаб	11 154,37	13	145 006,81
Бенрализумаб	11 154,37	8	89 234,96

Таблица 7. Расчет годовых затрат ЛПУ на госпитализацию пациентов с обострениями ТА

	Затраты на одну госпитализацию в КС с обострением БА (ks23.005 «Астма, взрослые», КЗ=1,11), руб.	Среднее число обострений ТА в год [24] (95% ДИ)	Средневзвешенная частота обострений ТА в год	Средняя стоимость терапии обострений одного пациента в год, руб.
Реслизумаб	26 281,08	0,83 (-0,94–2,41)	1,07	27 989,90
Меполизумаб	26 281,08	1,04 (0,08–2,04)	1,07	27 989,90
Бенрализумаб	26 281,08	1,13 (0,51–1,78)	1,07	27 989,90

том средневзвешенной базовой ставки для КС, равной 23 676,65 руб., и КЗ, равного 1,11, стоимость законченного случая госпитализации для терапии обострения ТА составила 26 281,08 руб.

Стоимость годового курса препаратами сравнения для терапии тяжелой эозинофильной БА представлены в табл. 5.

Расчет затрат на организацию оказания медицинской помощи пациентам, получающим антагонисты IL-5 с позиции ЛПУ, приведен в табл. 6. В табл. 7 продемонстрирована оценка стоимости терапии обострений у пациентов, получающих реслизумаб, меполизумаб, и бенрализумаб. Частота обострений ТА в год на фоне приема препаратов сравнения приведена на основе данных А. Edris и соавт. [24]. Медианные частоты обострений для пациентов, получавших реслизумаб, меполизумаб, и бенрализумаб, составили 0,83, 1,04, 1,13 соответственно. Тем не менее следует отметить, что достоверных различий между частотой обострений не выявлено ($p>0,05$), что дало основание использовать одну и ту же величину этого показателя (средневзвешенную частоту обострений) для всех трех препаратов – 1,06 обострения в год.

Общие годовые затраты ЛПУ на терапию эозинофильной БА антагонистами IL-5 (с учетом стоимости препаратов, стоимости госпитализации в ДС для их введения и стоимости терапии возникающих обострений ТА) приведены в табл. 8.

Расчеты общей стоимости терапии демонстрируют, что с точки зрения влияния на бюджет доминирующим препаратом для терапии пациентов с массой тела менее 70 кг является реслизумаб, от 70 до 110 кг – доминирующий препарат меполизумаб, и несколько более затратным считается реслизумаб, в группе пациентов с массой тела более 100 кг доминирующий также меполизумаб. Назначение бенрализумаба во всех случаях связано с высоким уровнем затрат ЛПУ.

Для гипотетической когорты больных ТА в 1 тыс. пациентов с массой тела до 70 кг назначение реслизумаба позволило бы снизить нагрузку на бюджет на 185 млн руб. в год по сравнению с расходами при применении меполизумаба, а по сравнению с использованием бенрализумаба – почти на 517 млн руб. в год.

При вычислении коэффициента «затраты–эффективность» (cost-effectiveness ratio – CER), который позволяет

Таблица 8. Общие затраты ЛПУ на терапию тяжелой эозинофильной БА антагонистами IL-5

	Стоимость необходимого числа упаковок препарата в год, руб.	Стоимость введения препарата в год, руб.	Стоимость терапии возникших обострений БА в год, руб	Общая стоимость терапии в год, руб.
<i>Для пациентов с массой тела ниже 70 кг</i>				
Реслизумаб	657 521,80	145 006,81	27 989,90	830 518,51
Меполизумаб	837 076,50	145 006,81	27 989,90	1 010 073,21
Бенрализумаб	1 222 144,00	89 234,96	27 989,90	1 339 368,86
<i>Для пациентов с массой тела 70–110 кг</i>				
Реслизумаб	986 282,70	145 006,81	27 989,90	1 153 102,81
Меполизумаб	837 076,50	145 006,81	27 989,90	1 010 073,21
Бенрализумаб	1 222 144,00	89 234,96	27 989,90	1 339 368,86
<i>Для пациентов с массой тела более 110 кг</i>				
Реслизумаб	1 315 043,60	145 006,81	27 989,90	1 488 040,31
Меполизумаб	837 076,50	145 006,81	27 989,90	1 010 073,21
Бенрализумаб	1 222 144,00	89 234,96	27 989,90	1 339 368,86

Таблица 9. Коэффициент CER для антагонистов IL-5 в зависимости от массы тела пациентов

	Общая стоимость терапии в год, руб.	Частота обострений в год по сравнению с плацебо	Снижение частоты обострений по сравнению с плацебо (см. табл. 2)	Коэффициент CER
<i>Для пациентов с массой тела ниже 70 кг</i>				
Реслизумаб	830 518,51	0,35	1–0,35=0,65	1 274 766,49
Меполизумаб	1 010 073,21	0,45	1–0,45=0,55	1 836 496,27
Бенрализумаб	1 339 368,86	0,59	1–0,59=0,41	3 260 805,34
<i>Для пациентов с массой тела 70–110 кг</i>				
Реслизумаб	1 153 102,81	0,35	1–0,35=0,65	1 779 075,34
Меполизумаб	1 010 073,21	0,45	1–0,45=0,55	1 836 496,27
Бенрализумаб	1 339 368,86	0,59	1–0,59=0,41	3 260 805,34
<i>Для пациентов с массой тела более 110 кг</i>				
Реслизумаб	1 488 040,31	0,35	1–0,35=0,65	2 283 384,19
Меполизумаб	1 010 073,21	0,45	1–0,45=0,55	1 836 496,27
Бенрализумаб	1 339 368,86	0,59	1–0,59=0,41	3 260 805,34

соотнести уровень затрат на каждый из 3 препаратов с уровнем достигнутой клинической эффективности, общая картина изменяется, так как экономическая эффективность реслизумаба оказывается более высокой не только для пациентов с массой до 70 кг, но и для группы пациентов с массой 70–110 кг (табл. 9).

Результаты расчета коэффициента CER свидетельствуют о том, что для пациентов с массой до 110 кг доминирующим препаратом является реслизумаб.

Оценка затрат с позиции плательщика

Расчет затрат осуществлен в соответствии с Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования [25] по следующей формуле:

$$CC = BC \times K3 \times KCG \times PK \times KD,$$

где CC – стоимость одного случая госпитализации в стационаре; BC – размер средней стоимости законченного случая лечения (базовая ставка), руб.; K3 – коэффициент относительной затратноёмкости по КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации (основной коэффициент, устанавли-

ваемый на федеральном уровне); PK – поправочный коэффициент (устанавливается на региональном уровне, во многих случаях равен 1); KD – коэффициент дифференциации (если для территории субъекта РФ установлено несколько коэффициентов дифференциации, в противном случае равен 1).

Для 8 регионов России рассчитаны средневзвешенные значения BC (табл. 10).

Общие затраты фондов обязательного медицинского страхования (ФОМС) на терапию одного пациента с ТА в течение года рассчитаны и представлены в табл. 11. Они включают средние затраты на законченный случай по КСГ ds36.004 «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов» (K3=9,74), а также терапию обострений ТА в КС с применением КСГ st23.005 «Астма, взрослые» (K3=1,11).

Обращает на себя внимание тот факт, что затраты ФОМС на лечение ТА препаратом бенрализумаб наиболее низкие (1 023 899,94 руб.). Эти затраты в среднем оказываются почти на 20% ниже расходов ЛПУ на приобретение самого препарата (1 222 144,00 руб.); см. табл. 8. В связи с этим с учетом заведомой невыгодности использования

Таблица 10. Средневзвешенные значения базовой ставки для ДС и КС для 8 регионов России на 2020 г.

№	Регион РФ	Число застрахованных лиц (2019 г.)	Базовая ставка на 2020 г. для ДС, руб.	Базовая ставка на 2020 г. для КС, руб.
1	Московская область	7 693 892	13 664,20	23 797,76
2	Пермский край	2 683 290	12 444,02	22 653,90
3	Омская область	2 002 740	13 673,67	24 429,70
4	Самарская область	3 225 277	12 293,91	23 624,35
5	Иркутская область	2 521 846	12 402,40	23 093,80
6	Краснодарский край	5 396 442	13 332,00	25 290,48
7	Нижегородская область	3 269 550	12 321,72	22 654,19
8	Челябинская область	3 555 769	12 272,70	22 714,00
Средневзвешенные значения по 8 регионам			12 939,74	23 676,65

Таблица 11. Общие затраты ФОМС на терапию 1 пациента с ТА в течение года

МНН	Средние затраты ТФОМС по КСГ ds36.004 на один законченный случай, руб.	Годовое число госпитализаций в ДС для введения препаратов, руб.	Стоимость госпитализаций в ДС за 12 мес, руб.	Стоимость госпитализаций в КС за 12 мес, руб.	Общие затраты ФОМС (КС и ДС), руб.
Реслизумаб	124 275,29	13	1 615 278,77	27 989,9	1 643 568,67
Меполизумаб	124 275,29	13	1 615 278,77	27 989,9	1 643 568,67
Бенрализумаб	124 275,29	8	994 202,32	27 989,9	1 022 192,22

Таблица 12. Расчет коэффициента CER с использованием КСГ (с точки зрения ТФОМС)

МНН	Общие затраты ФОМС (КС и ДС), руб.	Снижение частоты обострений по сравнению с плацебо	Коэффициент CER, руб.
Реслизумаб	1 643 568,67	0,65	2 528 567,185
Меполизумаб	1 643 568,67	0,55	2 988 306,673

данного препарата в условиях финансирования ЛПУ по КСГ в дальнейших расчетах бенрализумаб не рассматривается.

В табл. 12 указаны значения коэффициента CER для реслизумаба и меполизумаба, рассчитанные с учетом затрат ТФОМС при финансировании ЛПУ с применением КСГ.

Результаты расчетов демонстрируют, что при расчете затрат на терапию больных ТА с применением КСГ реслизумаб является более экономичным, чем меполизумаб при лечении тяжелой эозинофильной астмы.

Произведен однофакторный анализ чувствительности модели к изменениям стоимости упаковки препаратов, а также к изменению стоимости базовой ставки и КЗ. Изменение этих параметров в пределах +10% не привело к существенному изменению приведенных выше результатов фармакоэкономического анализа.

Обсуждение

В последние годы в России проведен ряд клинко-экономических исследований, показавших преимущества лекарственных препаратов группы МАТ в терапии ТА.

При этом выполненные клинко-экономические исследования не учитывали принятой в большинстве регионов России в настоящее время методики финансирования ЛПУ на основе КСГ. Настоящее исследование использует два подхода к оценке затрат: с применением метода КСГ и без использования КСГ. Учитывая различия в финансировании с помощью системы КСГ в различных регионах России, выбраны 8 регионов с общим населением более 25 млн человек

и получены средневзвешенные данные, которые использованы в расчетах.

При расчетах предполагалось, что препарат, стоимость закупки которого по максимальной зарегистрированной цене (из расчета на годовой курс терапии) превышала максимальные затраты бюджета по конкретной КСГ, не будет закупаться в подавляющем большинстве регионов. При этом в ряде регионов РФ разрешено производить оплату по КСГ ds36.004 «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов» без ограничений, по фактическим расходам ЛПУ (например, в Челябинской области) [26]. Кроме того, в регионах, где ограничения на оплату расходов ЛПУ по КСГ ds36.004 существуют, нельзя исключить снижения цен производителем для конкретного региона, что также позволит ЛПУ осуществлять закупки в этом случае. Тем не менее для большинства регионов РФ полученные в данном исследовании результаты являются валидными.

Следует отметить, что в настоящем исследовании использовано не прямое сравнение клинической эффективности реслизумаба, меполизумаба и бенрализумаба. Уже отмечалось, что существуют определенные ограничения для проведения не прямых сравнений в тех случаях, когда характеристики групп пациентов и исходы лечения при использовании различных препаратов отличаются друг от друга. При этом оказалось невозможным найти рандомизированные клинические исследования для всех трех МАБ, полностью сопоставимые по характеристикам пациентов и изучаемым исходам терапии. Поэтому с целью корректного сопоставления показателей клинической эффективности для одного из сравниваемых препаратов, реслизумаба, использованы не результаты ран-

доминированных клинических исследований, а анализ подгрупп ряда рандомизированных клинических исследований [18], реслизумаба, меполизумаба и бенрализумаба.

Заключение

При проведении анализа влияния на бюджет с перспективы ТФОМС наименьшие затраты бюджета связаны с применением реслизумаба в группе пациентов с массой тела до 70 кг (при варианте расчета затрат без использования КСГ ds36.004 «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов») и для любой массы тела пациентов с использованием указанной КСГ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. МОО Российское респираторное общество; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. 2018. [Ministry of Health of the Russian Federation. MOO Russian Respiratory Society; Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists. Bronchial asthma. Clinical guidelines, 2018 (In Russ.)].
2. Global initiative for asthma a GINA Pocket Guide For Health Professionals DIFFICULT-TO-TREAT; SEVERE ASTHMA in adolescent and adult patients Diagnosis and Management. 2019.
3. Ассоциация русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины. Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Согласительный документ. Тяжелая бронхиальная астма. 2018. [Association of Russian-speaking specialists in the field of respiratory medicine. Russian Respiratory Society, Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists The consensus document. Severe bronchial asthma; 2018 (In Russ.)].
4. Canonica GW, Senna G, Mitchell PD, et al. Therapeutic interventions in severe asthma. *World Allergy Organ J.* 2016;9:40. doi: 10.1186/s40413-016-0130-3
5. Skloot GS. Asthma phenotypes and endotypes. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22:3-9. doi: 10.1097/MCP.0000000000000225
6. Wenzel SE. Complex phenotypes in asthma: Current definitions. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26:710-5. doi: 10.1016/j.pupt.2013.07.003
7. Fajt ML, Wenzel SE. Biologic therapy in asthma: entering the new age of personalized medicine. *J Asthma.* 2014;51:669-76. doi: 10.3109/02770903.2014.910221
8. Opina MTD, Moore WC. Phenotype-Driven Therapeutics in Severe Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17:10. doi: 10.1007/s11882-017-0678-1
9. Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int.* 2016;65:243-52. doi: 10.1016/J.ALIT.2016.04.011
10. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: The next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:299-310. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1871
11. Aleman F, Lim H F, Nair P. Eosinophilic Endotype of Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36:559-68. doi: 10.1016/j.iac.2016.03.006
12. Bousquet J, Chanet P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic Inflammation in Asthma. *N Engl J Med.* 1990;323:1033-9. doi: 10.1056/NEJM199010113231505
13. Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020;75:1023-42. doi: 10.1111/all.14221
14. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Campbell JD, et al. Measuring the cost of poor asthma control and exacerbations. *J Asthma.* 2017;54:24-31. doi: 10.1080/02770903.2016.1194430
15. Farne HA, Wilson A, Powell C, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. doi: 10.1002/14651858.CD010834.pub3
16. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3:355-66. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9
17. Yan K, Balijepalli C, Sharma R, et al. Reslizumab and mepolizumab for moderate-to-severe poorly controlled asthma: An indirect comparison meta-analysis. *Immunotherapy.* 2019;11:1491–505.
18. Wechsler ME, Hickey L, Garin M, Chauhan A. Efficacy of Reslizumab Treatment in Exacerbation-Prone Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:3434-3442.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.06.009
19. Balykina YuE, Kolbin AS. Using indirect comparisons in pharmacoeconomic examination. *Farmakoekon Mod Pharmacoeconomic Pharmacoeconomol.* 2013;6:3-6.
20. Goryajnov SV, Rebrova OYu. Indirect comparisons in health technology assessment. *Pediatr Pharmacol.* 2012;9. doi: 10.15690/pf.v9i2.237
21. Государственный реестр лекарственных средств. [State Drug Registry of the Russian Federation (In Russ.)]. <https://grls.rosminzdrav.ru>
22. Государственный реестр предельных отпускных цен. [State register of sale price limits (In Russ.)]. <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>
23. Информация Федеральной антимонопольной службы РФ от 14.01.2020 «Предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные за 4-й квартал 2019 г.) [Information of the Federal Antimonopoly Service of the Russian Federation dated 14.01.2020 The limits of the amounts of wholesale allowances and the limits of the retail allowances to the prices of essential and essential medicines established in the constituent entities of the Russian Federation (data for the 4th quarter of 2019) (In Russ.)]. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73306357/>
24. Edris A, De Feyter S, Maes T, et al. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res.* 2019;20:179. doi: 10.1186/s12931-019-1138-3
25. Письмо Минздрава России N 11-7/и/2-11779, ФФОМС N 17033/26-2/и от 12.12.2019 (ред. от 07.04.2020) «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования» [Letter of the Ministry of Health of Russia N 11-7/и/2-11779, FFOMS N 17033/26-2/и of 12.12.2019 (rev. dated 07.04.2020) «On methodological recommendations on ways of paying for medical care by means of compulsory health insurance funds» (In Russ.)].
26. Приложение 7/4 к тарифному соглашению в сфере обязательного медицинского страхования Челябинской области от 30.12.2019 №822-ОМС [Annex 7/4 to the tariff agreement on compulsory health insurance in the Chelyabinsk region of 30 December 2019, 822-OMS (In Russ.)]. [http://foms74.ru/Uploaded/files/%D0%B2%D0%BB%D0%BE%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F%20\(9\).zip](http://foms74.ru/Uploaded/files/%D0%B2%D0%BB%D0%BE%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F%20(9).zip)

Поступила 12.11.2020

Клинический случай сочетанной генетической патологии (семейная гиперхолестеринемия – синдром Жильбера)

Е.А. Лосик, И.И. Якушина, М.Р. Схиртладзе, Н.П. Балахонова, В.В. Керчев, И.А. Гаранина

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

Аннотация

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является формой генетически детерминированного повышения уровня липидов в крови, ассоциированной с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, как правило, в молодом возрасте. СГХС – распространенное моногенное заболевание, встречающееся в гетерозиготной форме в общей популяции большинства стран у 1:500 человек, что делает его важной проблемой общественного здравоохранения. Клинически у пациентов обнаруживаются ксантомы в области ахиллова сухожилия и разгибателей кисти, ксантелазмы, липоидная дуга роговицы, концентрация общего холестерина и липопротеинов низкой плотности составляет 4,9–11,6 ммоль/л. Синдром Жильбера – наследственная доброкачественная гипербилирубинемия, связанная со снижением уровня функциональной активности фермента печени уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы. Клинически данный синдром проявляется интермиттирующей желтухой, которая провоцируется физической нагрузкой, употреблением алкогольных напитков, инсоляцией и повышением уровня непрямого билирубина в пределах 20–100 мкмоль/мл. Распространенность синдрома Жильбера составляет около 5–10% населения, а число носителей достигает 40%. В статье представлен редкий клинический случай генетического сочетания СГХС и синдрома Жильбера у молодого пациента и обсуждена протективная роль повышенного уровня билирубина в прогрессировании атеросклероза при синдроме Жильбера.

Ключевые слова: мутация гена, генетическое тестирование, семейная гиперхолестеринемия, синдром Жильбера.

Для цитирования: Лосик Е.А., Якушина И.И., Схиртладзе М.Р. и др. Клинический случай сочетанной генетической патологии (семейная гиперхолестеринемия – синдром Жильбера). Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 180–184. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200435

Clinical case of combined genetic pathology in a patient

E.A. Losik, I.I. Yakushina, M.R. Skhirtladze, N.P. Balahonova, V.V. Kerchev, I.A. Garanina

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

Family hypercholesterolemia (HSX) is a form of genetically deterministic increase in blood lipid levels associated with a high risk of cardiovascular disease, usually at a young age. HSX is a common genetic disease found in the general population in most countries in 1:500 people. Clinically xanthomas are found in achilles tendon and wrist flexors, lipoid arc of the cornea, concentration of total cholesterol and low-density lipoproteins is 4.9–11.6 mmol/l. Gilbert's syndrome is a hereditary benign hyperbilirubinemia, associated with a decrease in the functional activity of the liver enzyme uridine diphosphate-glucuronosyl transferase. Clinically, this syndrome appears in intermittent jaundice, which is provoked by physical activity, consumption of alcoholic beverages, insolation and an increase in the level of indirect bilirubin within 20–100 micromol/ml. The article presents a rare clinical case of genetic combination of HSC SSC and Gilbert syndrome a young patient has and discusses the elevated bilirubin levels protective role in the atherosclerosis progression in Gilbert syndrome.

Keywords: gene mutation, genetic testing, familial hypercholesterolemia, Gilbert's syndrome.

For citation: Losik E.A., Yakushina I.I., Skhirtladze M.R., et al. Clinical case of combined genetic pathology in a patient. Therapeutic Archive. 2020; 92 (12): 180–184. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200435

АпоВ – аполипопротеин В

АпоВ-100 – изоформа аполипопротеина В

КТ – компьютерная томография

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

СГХС – семейная гиперхолестеринемия

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТА-повторы – повторы из двух нуклеотидов тимина (Т) и аденина (А)

ХС – холестерин

PQ, QT – интервалы электрокардиограммы

QRS – комплекс электрокардиограммы

R3480W, R3500W и R3531C – миссенс-мутации

R3500Q – мутация в гене аполипопротеина В

UGT1A1 – ген, кодирующий уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазу

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – форма генетически детерминированного повышения уровня липидов в крови, ассоциированная с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, как правило, в молодом возрасте, часто устанавливается только при появлении первых симптомов атеросклероза, в том числе острых сердечно-сосудистых нарушений, что особенно затрудняет их диагностику и профилактику атеросклероза у категории больных без клинических признаков [1, 2]. Одной из причин СГХС является дефект поверхностного белка аполипопротеина В (АпоВ),

играющего важную роль во взаимодействии с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), в результате чего при нарушении связывания происходит накопление ЛПНП в плазме крови [3, 4]. Синдром Жильбера – наследственная доброкачественная гипербилирубинемия, связанная с мутацией в гене, кодирующем уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазу (UGT1A1), и снижением функции фермента уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы в гепатоцитах. Мутация в регуляторной области гена UGT1A1 характеризуется увеличением количества повторов из двух нуклеотидов – тимина (Т) и аденина (А) – ТА-повторы. При увеличении количества ТА-повторов до 7 (такой вариант гена

обозначается как UGT1A1*28) происходит снижение экспрессии гена UGT1A1, что является причиной снижения активности фермента уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы [5, 6]. В результате обменные процессы нарушаются и в организме накапливается не прямой билирубин с возможным проявлением его токсических свойств [7–9]. Генетическое тестирование пациентов с СГХС и синдромом Жильбера не входит в рутинные обследования, однако может быть рекомендовано родственникам 1-й линии для своевременной диагностики и оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний [10, 11].

Цель – демонстрация клинического наблюдения генетического сочетания СГХС и синдрома Жильбера у молодого пациента и анализ возможной протективной роли повышенного уровня билирубина в прогрессировании атеросклероза при синдроме Жильбера.

Материалы и методы

Описание клинического случая сочетания двух генетических заболеваний у молодого пациента, мужчины 24 лет – СГХС и синдрома Жильбера. Использование аналитического, логического, монографического методов, результатов анамнеза и объективного осмотра пациента, методов лабораторной, функциональной, ультразвуковой диагностики и генетического тестирования.

Клиническое наблюдение

Для консультации по поводу впервые выявленной гиперлипидемии в отделение кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко обратился пациент Г., 24 года. При первичном обращении жалоб пациент не предъявлял.

Анамнез заболевания. Около года назад после усиленной физической нагрузки пациент отметил появление пожелтения склер. В анализах крови выявлено повышение уровня общего билирубина за счет не прямой фракции при нормальных значениях сывороточных трансаминаз, других маркеров холестаза. Исключены вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, болезни накопления. При ультразвуковом исследовании образований и нарушения структуры желчных протоков не выявлено. Таким образом, пациенту установлен диагноз синдрома Жильбера. При очередном лабораторном контроле биохимических показателей зафиксировано повышение уровня общего холестерина (ХС) до 8 ммоль/л, в связи с чем пациент обратился для определения дальнейшей тактики лечения.

Анамнез жизни. Туберкулез и гепатит отрицает. Аллергоанамнез: неотягощен. Оперативные вмешательства: в воз-

расте 18 лет выполнен металлоостеосинтез грудного отдела позвоночника по поводу сколиоза III–IV степени.

Поводом для проведения оперативного вмешательства послужили появление и нарастание одышки при физической нагрузке, которая после оперативного лечения полностью разрешилась.

Два года назад случайным образом выявлена остеома тенной области слева, выполнено удаление опухоли с одномоментной краниопластикой. Сопутствующие заболевания: синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани, проявляющийся выраженным сколиозом, потребовавшим хирургического лечения, гипермобильностью суставов, систолическим кликом на верхушке при аускультации сердца, свидетельствующим о наличии пролапса митрального клапана.

Семейный анамнез. Данные не собраны из-за отсутствия родственников 1 и 2-й степени родства, что не позволило проследить наследование генетической предрасположенности заболеваний в семье.

Объективные данные. Общее состояние пациента удовлетворительное. Индекс массы тела – 19 кг/м². Кожные покровы физиологической окраски и влажности, высыпаний, патологических образований, отеков нет. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Определяется сколиотическая деформация грудной клетки, гипермобильность суставов. Пальпация по межреберьям безболезненная. Пульсация периферических артерий сохранена, симметрична. В легких выслушивалось везикулярное дыхание, хрипов не зафиксировано. Частота дыхания – 17 в минуту. Сатурация по пульсоксиметру – 99%. Тоны сердца ритмичные, выслушивался систолический клик на верхушке. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. на обеих руках, частота сердечных сокращений – 74 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом раздражения брюшины нет. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

На электрокардиограмме (рис. 1, см. на цветной вклейке) патологических изменений не выявляется: синусовый ритм с частотой 75 уд/мин, PQ – 0,20, QRS – 0,09, QT – 0,36. Вертикальное положение электрической оси сердца. Положение по Вильсону: вертикальное.

При ультразвуковом исследовании сердца камеры не расширены, толщина миокарда в пределах нормы, фракция выброса составила 68%. Зоны гипокинеза не выявлены. Определялся пролапс передней створки митрального клапана в систолу в полость левого предсердия на 7 мм с развитием митральной регургитации 0–1-й степени.

По результатам лабораторных исследований в общем анализе крови определялся нормальный уровень гемоглобина, лейкоцитов. Лейкоцитарная формула не изменена, СОЭ – 2 мм/ч. В биохимическом анализе крови определяются нормальные значения гликемии (5,0 ммоль/л), функции почек (креатинин – 1,03 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации – 101 мл/мин). Показатели сывороточных трансаминаз и маркеров холестаза, билирубина в норме. Выявлялись значимые изменения в липидном спектре: повыше-

Сведения об авторах:

Лосик Екатерина Александровна – к.м.н., врач-кардиолог Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. ORCID: 0000-0002-3528-7983

Схиртладзе Манана Ревазовна – к.м.н., зав. кардиологическим отд-нием Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. ORCID: 0000-0002-6946-7771

Балахонова Надежда Павловна – к.м.н., врач-кардиолог высшей категории Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. ORCID: 0000-0003-1900-2885

Керчев Виктор Васильевич – врач-ординатор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. ORCID: 0000-0001-8023-4410

Гаранина Ирина Андреевна – студентка 6-го курса 1-й группы Института общественного здоровья. ORCID: 0000-0003-1135-6558

Контактная информация:

Якушина Ирина Ивановна – к.м.н., доц. каф. общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко Института общественного здоровья. Тел.: +7(905)719-95-90; e-mail: iryakushina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6818-0840

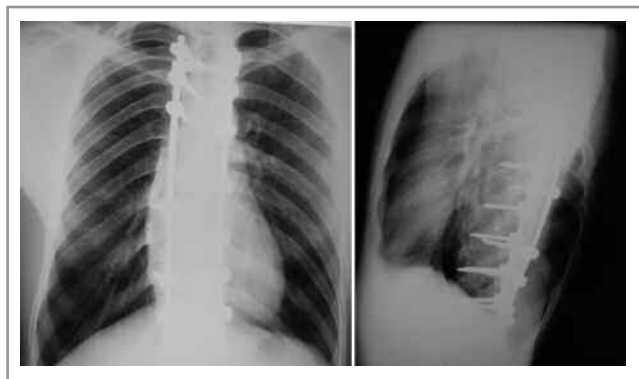


Рис. 2. Рентгенограммы пациента Г. Транспедикулярная винтовая система для фиксации груднопоясничного отдела позвоночника.

ние общего ХС до 9,09 ммоль/л, липопротеины очень низкой плотности – 0,49 ммоль/л, ЛПНП – 6,75 ммоль/л, показатели триглицеридов в пределах нормы (1,08 ммоль/л). Данные лабораторного обследования свидетельствуют о наличии выраженной дислипидемии, характерной для IIa типа по Фредриксону.

Кроме того, с учетом наличия в анамнезе у пациента указаний на проведенные оперативные вмешательства нам предоставлены рентгенологические снимки и данные компьютерной томографии (КТ). На рентгенограммах грудной клетки в прямой и левой боковой проекциях визуализируются результаты металлоостеосинтеза сколиотической деформации грудной клетки, транспедикулярная конструкция для фиксации груднопоясничного отдела позвоночника (рис. 2). Такие изменения скелета, возможно, связаны с выявленными дефектами, но могут иметь и самостоятельное значение в виде сопутствующего заболевания пациента Г. – синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани. У пациента данный синдром характеризуется следующими фенотипическими признаками: торакодиафрагмальным синдромом, включающим в себя деформацию позвоночника (выраженный сколиоз, потребовавший хирургического лечения), синдромом гипермобильности суставов, клапанным синдромом, проявляющимся пролапсом митрального клапана [12].

Мультиспиральная КТ черепа пациента позволила увидеть в структуре левой теменной кости костный дефект размером 57х77 мм, закрытый костным трансплантатом без признаков смещения. Однако обращало на себя внимание наличие множественных вставочных костей в швах черепа – кости инков (рис. 3). Кость инков представляет собой вставочную кость, обнаруживаемую по ходу сагиттального и лямбдовидного швов черепа. Они возникают вследствие наличия нескольких центров окостенения чешуи затылочной кости и незаращения швов между ними. Впервые описаны М. Rivero и S. Tschudy в 1851 г. при описании найденных останков в Перу: выявляются у 20% инков. Распространенность в европейской популяции невысока – до 2%. В настоящее время кость инков расценивается как малая аномалия развития, не влияющая на продолжительность жизни пациента [13].

Кроме того, проводилась оценка атеросклеротического поражения стенки артерий. Комплекс интима–медиа брахиоцефальных артерий толщиной до 0,5 мм и признаков его локального утолщения не выявлен. Таким образом, значимых гемодинамических сужений не зафиксировано.

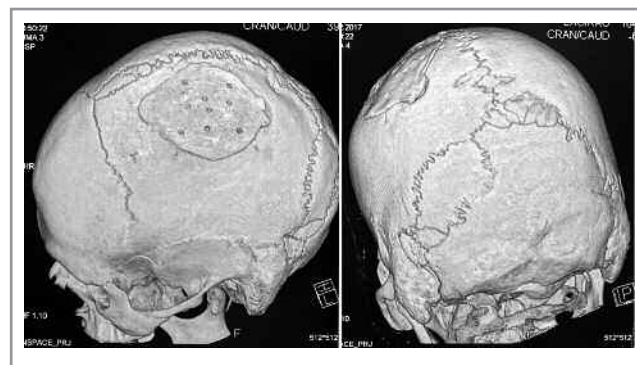


Рис. 3. Данные КТ пациента Г.

Примечание. Костный трансплантат в структуре левой теменной кости (слева) и множественные вставочные кости в швах черепа (справа).

Обсуждение

На основании полученных данных решено провести молекулярно-генетическое исследование пациента для подтверждения синдрома Жильбера и СГХС. В результате генетического тестирования обнаружена мутация гена UGT1A1, характеризующаяся увеличением количества ТА-повторов в гомозиготном состоянии (7 повторов). Ген UGT1A1 располагается в длинном плече 2-й хромосомы в районе 2q37.1 [14]. Кроме того, выявлена мутация R3500Q гена ApoB-100 в области, которая кодирует рецепторсвязывающий домен белка, и представляющая одонуклеотидную замену в кодоне 3500, в результате чего аминокислота аргинин замещается на аминокислоту глутамин (рис. 4, см. на цветной вклейке). Ген, кодирующий ApoB-100, расположен в коротком плече 2-й хромосомы (2p24-p23). Мутация R3500Q является наиболее частым семейным дефектом. Другие миссенс-мутации, вызывающие СГХС, такие как R3480W, R3500W и R3531C, встречаются значительно реже [15, 16].

Согласно рекомендациям Европейского (от 2016 г.) и Российского (от 2017 г.) обществ кардиологов все пациенты с подозрением на СГХС должны быть оценены по Голландским диагностическим критериям (Dutch Lipid Clinic Network Criteria, DLCNC), в основе которых лежит балльная система оценки, и фенотипический диагноз СГХС ставится в зависимости от количества баллов. Критерии DLCNC представляют собой набор из 10 вопросов, которые делятся на 5 групп: семейная история (отягощенная наследственность по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний и гиперхолестеринемия у близких родственников); клиническая история (преждевременная ишемическая болезнь сердца, преждевременная церебральная или периферическая сосудистая болезнь); физическое обследование (наличие сухожильных ксантом и липоидной дуги роговицы); биохимические результаты (ХС и ЛПНП) и молекулярно-генетическое тестирование [17]. Для пациента Г. общая суммарная оценка по голландским критериям составила 13 баллов, что делает диагноз СГХС в данном клиническом случае определенным (табл. 1).

На основании исследования сформулирован диагноз пациента. *Основное заболевание:* дислипидемия IIa типа по Фредриксону (мутация R3500Q). *Доброкачественная гипербилирубинемия по типу синдрома Жильбера.* *Сопутствующее заболевание:* синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани, для обоснования которого

Таблица 1. Голландские диагностические критерии для диагностики гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии (DLCNC)

Критерии	Баллы		
Семейный анамнез			
А. Первая степень родства в сочетании с ранним развитием (мужчины – <55, женщины – <60) патологии коронарных артерий и сосудов	1		
В. Первая степень родства в сочетании с уровнем ХС ЛПНП>95 перцентилей для каждого пола и всех возрастов			
и/или			
А. Родственники 1-й степени родства: ксантома сухожилий и/или липоидная дуга роговицы	2		
В. Дети младше 18 лет в сочетании с уровнем ХС ЛПНП перцентилей для каждого пола и всех возрастов			
Клинический анамнез			
А. Пациент с ранним развитием патологии коронарных артерий (мужчины и женщины в возрасте <55 и <60 соответственно)	2		
В. Пациент с ранним развитием патологии артерий головного мозга или периферических сосудов (мужчины и женщины в возрасте <55 и <60 соответственно)	1		
Физикальное обследование			
А. Ксантоматоз сухожилий	6		
В. Липоидная дуга роговицы в возрасте <45 лет	4		
Лабораторные исследования			
	ммоль/л	мг/дл	
А. ХС-ЛПНП	>8,5	>330	8
В. ХС-ЛПНП	6,5–8,4	250–329	5
С. ХС-ЛПНП	5,0–6,4	190–249	3
Д. ХС-ЛПНП	4,0–4,9	155–189	1
Содержание уровня липопротеинов высокой плотности и триглицеридов соответствует норме			
Анализ ДНК			
А. Функциональная мутация гена рецептора к ЛПНП			8
Диагноз гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии			
Определенный			>8
Вероятный			6–8
Возможный			3–5

Примечание. ХС ЛПНП – ХС в составе ЛПНП.

Таблица 2. Результаты биохимического анализа крови пациента Г.

Показатель	При обращении	Через 2 нед
ХС, ммоль/л	9,09	6,24
Триглицериды, ммоль/л	1,08	1,33
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,85	1,40
Липопротеины очень низкой плотности, ммоль/л	0,49	0,6
ЛПНП, ммоль/л	6,75	4,24
Общий билирубин, мкмоль/л	22,9	24,5
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,4	4,5

требуются медико-генетическое консультирование и анализ родословной. Пациенту рекомендованы соблюдение принципов здорового питания, дозированные физические нагрузки, исключение употребления алкоголя, уменьшение инсоляции. С целью уменьшения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний пациенту назначена терапия гиполипидемическими препаратами (статины), которая показала положительный эффект (снижение показателей общего ХС и ЛПНП на 32 и 38% соответственно) по результатам анализов крови в динамике (табл. 2).

Заключение

Демонстрация данного клинического случая интересна тем, что сочетание наследственной гиперхолестеринемии и синдрома Жильбера в клинической практике врача встречается достаточно редко. Актуальными и до конца не выясненными остаются возможные протективные свойства повышенного уровня билирубина и сердечно-сосудистых заболеваний.

Дискутабельным научным вопросом является вероятное наличие у пациента генетически детерминированного со-

стояния – дисплазии соединительной ткани, что при более тщательном сборе анамнеза, анализе родословной, проведении медико-генетического консультирования позволит говорить о сочетании сразу трех наследственных заболеваний у одного пациента.

Ключевая роль принадлежит раннему выявлению, лечению заболевания и доступности генетического тестирования

родственников 1-й линии пациентов с СГХС. Долгосрочная терапия больных СГХС значительно снижает или устраняет избыточный риск возникновения ишемической болезни сердца, сохраняющийся в течение всей жизни больного, снижая тем самым риск в общей популяции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):309-24. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025
2. Sharifi M, Rakhit RD, Humphries SE, Nair D. Cardiovascular risk stratification in familial hypercholesterolaemia. *Heart.* 2016;102(13):1003-8. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308845
3. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A Review on the Diagnosis, Natural History, and Treatment of Familial Hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 2003;168(1):1-14. doi: 10.1016/S0021-9150(02)00330-1
4. Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 1990;31(8):1337-49.
5. Vitek L. Bilirubin and Atherosclerotic Diseases. *Physiol.* 2017;66(1):11-20. doi: 10.33549/physiolres.933581
6. Schwertner HA, Vitek L. Gilbert syndrome, UGT1A1*28 allele, and cardiovascular disease risk: possible protective effects and therapeutic applications of bilirubin. *Atherosclerosis.* 2008;198:1-11. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.01.001
7. Claridge LC, Armstrong MJ, Booth C, et al. Gilbert's syndrome. *BMJ.* 2011;342:d2293. doi: 10.1136/bmj.d2293
8. Farheen S, Sengupta S, Santra A, et al. Gilbert's syndrome: High frequency of the (TA) 7 TAA allele in India and its interaction with a novel CAT insertion in promoter of the gene for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 gene. *World J Gastroenterol.* 2006;12(14):2269-75. doi: 10.3748/wjg.v12.i14.2269
9. Strassburg CP, Oldhafer K, Manns MP, Tukey RH. Differential expression of the UGT1A locus in human liver, biliary and gastric tissue: identification of UGT1A7 and UGT1A10 transcripts in extrahepatic tissue. *Molec Pharm.* 1997;52(2):212-20. doi: 10.1124/mol.52.2.212
10. Van Es HH, Bout A, Liu J, et al. Assignment of the human UDP glucuronosyltransferase gene (UGT1A1) to chromosome region 2q37. *Cytogenet Cell Genet.* 1993;63(2):114-6. doi: 10.1159/000133513
11. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3478-90a. doi: 10.1093/eurheartj/ehd273
12. Клеменов А.В. Наследственные нарушения соединительной ткани: нерешенные вопросы и дискуссионные проблемы. *Мед. вестн. Северного Кавказа.* 2016;11(2):358-63 [Klemenov AV. Hereditary connective tissue disorders: unresolved issues and debatable issues. *Meditsinskij vestnik Severnogo Kavkaza.* 2016;11(2):358-63 (In Russ.)]. doi: 10.14300/mnnc.2016.11078
13. Hanihara T, Ishida H, Os Incae: Variation In Frequency In Major Human Population Groups. *J Anat.* 2001;198:137-52. doi: 10.1046/j.1469-7580.2001.19820137.x
14. Rauh G, Keller C, Schuster H, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: a common cause of primary hypercholesterolemia. *Clin Invest.* 1992;70:77-84.
15. Henderson R, O'Kane M, McGilligan V, Watterson S. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *J Biomed Sci.* 2016;23:39. doi: 10.1186/s12929-016-0256-1
16. Chlebus K, Cybulska B, Gruchała M, et al. Prevalence, diagnosis, and treatment of familial hypercholesterolaemia in outpatient practices in Poland. *Kardiologia Pol.* 2018;76(6):960-7. doi: 10.5603/KP.a2018.0053
17. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, et al. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet.* 2001;357(9251):165-8.

Поступила 09.11.2019

Инциденталом надпочечника. Часть 1.

Компьютерная томография инциденталом надпочечника: возможности и сложности дифференциальной диагностики

С.А. Бурякина^{1,2}, Н.В. Тарбаева^{1,2}, Н.Н. Волеводз¹, Г.Г. Кармазановский², Л.Д. Ковалевич¹, М.В. Шестакова¹, И.И. Дедов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Инциденталом надпочечника – это объемное образование различной природы, являющееся случайной находкой у пациентов, которым проводилось исследование не по поводу болезни данного органа. Образования могут быть как гормонально неактивными, так и гормонально активными, могут исходить из различных зон надпочечника или иметь неспецифическую органную принадлежность, могут быть доброкачественными или злокачественными. Рентгенологическая характеристика этих образований, особенно при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных, крайне важна для установки верного диагноза с целью адекватного дальнейшего ведения пациента. В статье представлены ключевые КТ-критерии, позволяющие наиболее точно охарактеризовать и установить верный диагноз с помощью метода компьютерной томографии.

Ключевые слова: инциденталом, надпочечник, компьютерная томография, дифференциальная диагностика.

Для цитирования: Бурякина С.А., Тарбаева Н.В., Волеводз Н.Н. и др. Инциденталом надпочечника. Часть 1. Компьютерная томография инциденталом надпочечника: возможности и сложности дифференциальной диагностики. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (12): 185–194. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200451

Adrenal incidentaloma. Part 1.

Computed tomography of adrenal incidentaloma: the possibilities and difficulties of differential diagnosis

S.A. Buryakina^{1,2}, N.V. Tarbaeva^{1,2}, N.N. Volevodz¹, G.G. Karmazanovsky², L.D. Kovalevich¹, M.V. Shestakova¹, I.I. Dedov¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Vishnevsky National Medical Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

The adrenal incidentaloma is a lesion of a different etiology and found incidentally in patients who underwent a diagnostic study not about the disease of this organ. Lesions can be both hormonally inactive and hormonally active, can arise from different zones of the adrenal gland or have non-specific organ affiliation, can be benign or malignant. Computed tomography characterization of these lesions, especially the differential diagnosis of benign and malignant, is extremely important for the correct diagnosis in order to provide adequate management of the patient. The article presents the key computed tomography criteria that allow radiologist to characterize the lesion most accurately and consider appropriate diagnosis.

Keywords: incidentaloma, adrenal gland, computed tomography, differential diagnosis

For citation: Buryakina S.A., Tarbaeva N.V., Volevodz N.N., et al. Adrenal incidentaloma. Part 1. Computed tomography of adrenal incidentaloma: the possibilities and difficulties of differential diagnosis. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (12): 185–194. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200451

АКР – адренокортикальный рак
АФ – артериальная фаза
ВФ – венозная фаза
КТ – компьютерная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НФ – нативная фаза
ОФ – отсроченная фаза

Введение

Инциденталом надпочечника является достаточно частой находкой при рутинной компьютерной томографии (КТ). Она встречается в 4% наблюдений при рутинном исследовании пациентов с помощью компьютерной томографии (КТ) и занимает важное место в работе отделений КТ [1, 2]. Образования могут быть гормонально неактивными (около 70%), гормонально активными, доброкачественными или злокачественными, могут исходить из надпочечника или иметь неспецифическую органную принадлежность [3]. Основная задача лучевого диагноста – дифференцировать злокачественное и доброкачественное образование надпочечника. Оптимальный алгоритм диаг-

ностики до сих пор противоречив, так как достаточно много заболеваний надпочечников имеют сходные КТ-признаки, и порой план дальнейшего ведения пациента после проведенного обследования является «индивидуальным» в каждом отдельном случае. Однако необходимо знать ключевые КТ-признаки наиболее часто встречающихся образований, для того чтобы установить наиболее точный диагноз.

КТ-анатомия надпочечников. Надпочечники – это парные органы, расположенные в забрюшинной жировой клетчатке между листками окологпочечной фасции у верхнемедиальной поверхности полюсов почек, по бокам от позвоночного столба, на уровне позвонка Th12 грудного отдела позвоночника. Правый надпочечник расположен кзади



Рис. 1. КТ, НФ, аксиальная проекция. Нормальное изображение надпочечников. Правый надпочечник (тонкая стрелка), левый надпочечник (толстая стрелка).

от нижней полой вены, медиально от правой доли печени и латерально от правой ножки диафрагмы. Левый надпочечник расположен позади от селезеночной вены и хвоста поджелудочной железы, частично кпереди и медиально относительно верхнего полюса левой почки и латерально от левой ножки диафрагмы.

Надпочечники состоят из двух слоев, отличающихся друг от друга в эмбриологическом и морфологическом отношении: коркового и мозгового. Корковое вещество считают аденогипофиззависимой эндокринной железой, вырабатывающей минералокортикоидные, глюкокортикоидные и половые гормоны, мозговое вещество – аденогипофизнезависимой железой, отвечающей за секрецию и выработку адреналина и норадреналина.

На аксиальных КТ-изображениях правый надпочечник V-образной формы, левый надпочечник имеет Y- или λ-образную форму. Каждый надпочечник состоит из тела, медиальной и латеральной ножек (рис. 1).

Толщина ножек, по данным КТ-исследований, в норме, как правило, не превышает 4 мм. Тело – толщиной до 4,5–6 мм.

При выявлении инциденталомы надпочечника в дифференциальный диагноз попадают следующие морфологические варианты заболеваний:

- образования коркового вещества надпочечников: аденома, аденокортикальный рак (АКР), узелковая гиперплазия, гемангиома;

Сведения об авторах:

Тарбаева Наталья Викторовна – к.м.н., врач-рентгенолог консультативно-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0001-7965-9454

Волеводз Наталья Никитична – д.м.н., проф., зам. дир. по научной и консультативно-диагностической работе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6470-6318

Кармазановский Григорий Григорьевич – д.м.н., проф., зав. отделением рентгенологии и магнитно-резонансных исследований ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0002-9357-0998

Ковалевич Лилия Дмитриевна – врач-рентгенолог лечебно-реабилитационного отдела ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-8958-8223

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д.м.н., проф., дир. Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-5057-127X

Дедов Иван Иванович – акад. РАН, д.м.н., проф., дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-8175-7886

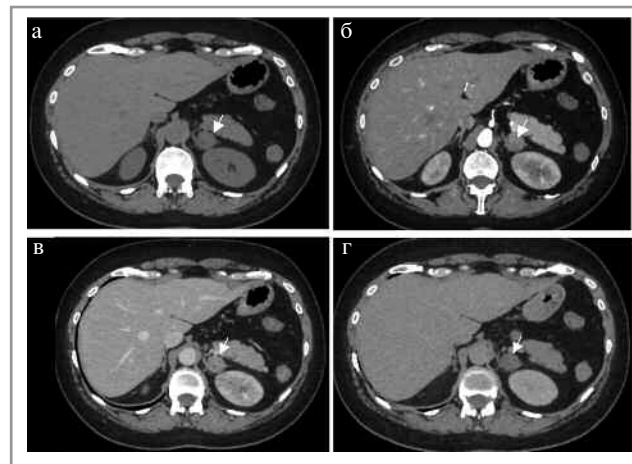


Рис. 2. МСКТ, аксиальная проекция: а – НФ; б – АФ; в – ВФ; г – ОФ. Аденома надпочечника с низким содержанием жира (стрелка).

Примечание. МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.

- образования мозгового вещества надпочечников: феохромоцитома, ганглионеврома/нейробластома, первичная меланома;
- другие образования надпочечников: миелипома, метастазы;
- различные опухоли: тератома, липома, гемангиома, шваннома, гладкомышечные опухоли (лейомиома и лейомиосаркома), ангиосаркома;
- инфекционные, гранулематозные и инфильтративные поражения: амилоидоз, грибковые поражения (гистоплазмоз, кокцидиомикоз, бластомикоз, туберкулез), саркоидоз, цитомегаловирус;
- кисты: паразитарные, эндотелиальные, эпителиальные, псевдокисты, аденомы с признаками дегенерации;
- лимфома (лимфосаркома);
- врожденная гиперплазия надпочечников;
- кровоизлияния (гематома);
- псевдообразования надпочечников;
- образования почек, селезенки, поджелудочной железы, внеорганные забрюшинные образования;
- сосудистые поражения (аневризмы, извитые селезеночные вены);
- артефакты при проведении КТ-сканирования.

Аденома является доброкачественной опухолью надпочечника и составляет около 80% всех образований надпочечников. Она выявляется у 0,2% пациентов на 2-м десятии жизни и у 7–10% пациентов более старшего возраста [4]. Большинство аденом нефункционирующие, в то время как около 6% обладают функциональной активностью (5% секретируют кортизол, 1% – альдостерон или половые гормоны) [4].

На КТ-изображениях аденомы обычно представляют собой образования с четкими ровными контурами овальной формы, однородной структуры, размером, как правило, менее 3 см. При динамическом наблюдении размер аденом

Контактная информация:

Бурякина Светлана Алексеевна – к.м.н., врач-рентгенолог консультативно-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». Тел.: +7(905)705-31-53; e-mail: sburyakina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9065-7791

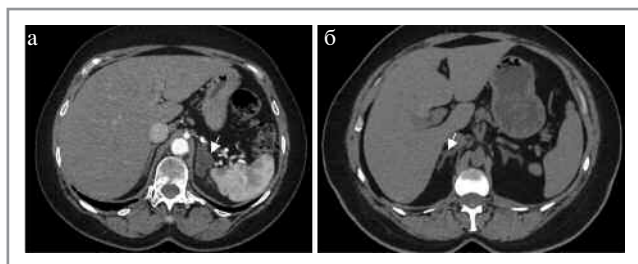


Рис. 3. МСКТ, аксиальная проекция, НФ. Узелковая гиперплазия: а – макронодулярная гиперплазия левого надпочечника (стрелка); б – микронодулярная гиперплазия правого надпочечника (стрелка).

не меняется или увеличивается в пределах нескольких миллиметров в год (рис. 2) [5].

От 10 до 20% аденом расположены одновременно в обоих надпочечниках [6].

При наличии нескольких образований в каждом из надпочечников можно заподозрить у пациента узелковую гиперплазию (макро- или микронодулярную); рис. 3.

В зависимости от количества внутриклеточных жировых включений различают аденомы с высоким содержанием жира (80%) и с низким его содержанием (20%), что проявляется характерной КТ-картиной [7]. Так, аденомы с высоким содержанием жира представлены образованиями плотностью на нативных изображениях до 10–15 ед. Н.

Большой размер, обызвествления в структуре, кровоизлияния или появление жидкостных включений являются редкими КТ-признаками, однако также могут быть выявлены в аденомах [6].

Все аденомы имеют патогномоничное накопление контрастного препарата с быстрым «вымыванием» его после внутривенного болюсного контрастирования, что позволяет дифференцировать аденомы с остальными заболеваниями надпочечников.

Для оценки характера контрастирования в большинстве случаев проводится четырехфазное КТ-сканирование с болюсным введением неионного йодсодержащего контрастного препарата со скоростью 2–4 мл/с, дозой контрастного вещества с концентрацией 300–350 мг йода/мл (60–76%) не менее 1 мл/кг веса тела пациента (лучше – 100–140 мл). Исследование проводят в нативную фазу (НФ), артериальную фазу – АФ (18–25 с после начала введения болюса контрастного препарата или 10 с после достижения пика 100–150 ед. Н на болюс-трекере), венозную фазу – ВФ (55–65 с от начала введения болюса) и отсроченную фазу – ОФ (15 мин после введения контрастного препарата). Для аденом максимальное накопление контрастного препарата в большинстве наблюдений определяется в ВФ. Впервые оценку характера вымывания контрастного препарата в ОФ на различных минутах (от 5 до 15-й) при образованиях надпочечников описали в своей работе М. Когобкин и соавт., где выявили, что наиболее точные результаты получены при измерении плотности образования в ОФ на 15-й минуте [1].

Расчет абсолютного процента вымывания контрастного вещества (APW) и относительного процента вымывания контрастного вещества (RPW) после предварительного измерения плотности образования (НУ) во все фазы исследования производится по следующим формулам:

$$APW = (HU_{60\text{ с}} - HU_{10\text{ мин}}) / (HU_{60\text{ с}} - \text{без контраста}) \times 100\%;$$

$$RPW = (HU_{60\text{ с}} - HU_{10\text{ мин}}) / HU_{60\text{ с}} \times 100\%.$$

Если APW более 60% (чувствительность и специфичность 88 и 96% соответственно) и RPW превышает 40%

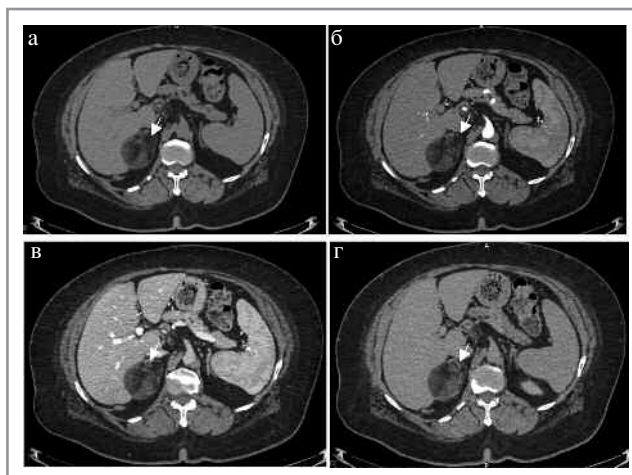


Рис. 4. МСКТ, аксиальная проекция. Миелолипома правого надпочечника (стрелка). КТ-изображения в аксиальной проекции: а – НФ; б – АФ; в – ВФ; г – ОФ.

(чувствительность и специфичность 83 и 95% соответственно), объемное образование рассматривается как доброкачественное [2, 8].

Если APW менее 60% и RPW ниже 40%, то это признак, подозрительный на наличие злокачественной природы образования надпочечника [2, 7, 8].

Также ряд авторов предлагали использовать параметры вымывания контрастного препарата после 10-минутной задержки для сокращения времени проведения исследования ввиду высокой загруженности КТ-кабинетов [2, 9]. При этом показатели $APW > 52,5\%$ и $RPW > 37,5\%$ считают характерными для аденомы и позволяют дифференцировать ее от «не-аденомы». Однако данную методику считают спорной и с клинической точки зрения неоптимальной ввиду более низкой чувствительности данного теста (общая чувствительность и специфичность теста 76,8 и 93,7% соответственно) [9].

Гормонально неактивные аденомы встречаются у 1% здоровых людей и при размерах более 2 см могут оказаться злокачественными [12]. А.В. Араблинский и соавт. уточняют, что объемное образование диаметром более 3 см в 90–95% случаев является злокачественным, а менее 3 см в 78–87% – доброкачественным [10]. В то же время Н.С. Кузнецов и соавт. в своей статье отмечают, что при размере опухоли более 4 см около 25% образований являются злокачественными [5]. Это подтверждается данными зарубежных источников, в которых размер образования 4 см является пограничным и подозрительным на злокачественную природу, что требует дальнейшего дообследования [11, 12].

Миелолипома представляет собой доброкачественное образование надпочечника, состоящее из макроструктурных жировых включений и гемопоэтической ткани. Первоначально она описана Е. Gierke в 1905 г. С. Oberling в 1929 г. назвал ее «миелолипоматозным образованием». Обычно это образования размерами от нескольких миллиметров до 4 см с четкими ровными контурами, неоднородной структуры. Для них характерно наличие тонкой псевдокапсулы, возможны обызвествления, обусловленные последствиями кровоизлияний, которые обнаруживаются в 27% случаев [13].

Наличие макроструктурного жира (плотность от -30 до -100 ед. Н) является ключевым признаком в диагностике данного образования [14]. При этом количество жировой и гемопоэтической ткани вариabельно (рис. 4). Обычно миелолипому асимптомны и являются случайной находкой.



Рис. 5. МСКТ, аксиальная проекция. Аденома с признаками липоматозной дистрофии.

Однако возможно появление клинических симптомов при кровоизлиянии или компрессии образованием большого размера прилежащих органов. При КТ-диагностике возможна установка ложноположительного диагноза, так как в редких случаях аденома, АКТ и феохромоцитома могут иметь включения макроструктурного жира (рис. 5) [15, 16]. Установка ложноотрицательного диагноза возможна при незначительном количестве жира и преобладании гемопоэтической ткани в опухоли. Кроме того, подобную структуру может иметь и липосаркома, поэтому в случае быстрого увеличения размеров и изменения структуры образования при динамическом КТ-исследовании, а также появления признаков инвазивного роста необходимо заподозрить данное заболевание и выполнить пункционную биопсию с дальнейшим морфологическим исследованием [13].

Также миелолипомы могут сочетаться с другими образованиями, например аденомой, АКТ с формированием коллизионной (от лат. *collisio* – столкновение) опухоли, что также может вызвать затруднения при установке верного диагноза.

При наличии только макроструктурного жира в образовании, ограниченном тонкой капсулой, следует заподозрить липому.

Кровоизлияние в надпочечник (гематома). Причины кровоизлияния в надпочечник множество, однако основной является физиологический стресс, например шок, сепсис, оперативное вмешательство, гипотензия, венозная гипертензия (тромбоз надпочечниковой или нижней полой вены), антикоагуляция и геморрагические диатезы. У новорожденных кровоизлияние диагностируют чаще по сравнению с детьми более старшего возраста и взрослыми [17]. Острое или подострое кровоизлияние характеризуется наличием высокой плотности (60–90 ед. Н) округлого или овального образования различного размера, не накапливающего контрастный препарат. При динамическом наблюдении размер данного образования уменьшается, а плотность снижается, что обусловлено лизированием гематомы. Через год данное образование может обызвествляться. Для хронической гематомы характерно наличие жидкостного образования с тонкой псевдокапсулой по периферии и кальцинатами в структуре. Двустороннее расположение гематом чаще определяется при системных патологических процессах (шок,

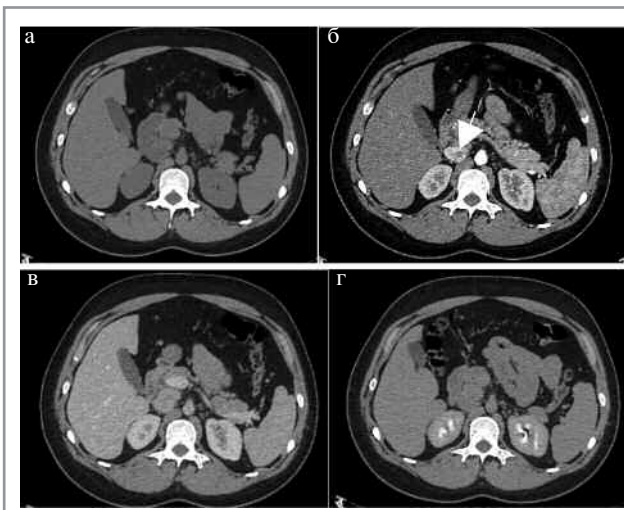


Рис. 6. МСКТ, аксиальная проекция: а – НФ; б – АФ; в – ВФ; г – ОФ. Парагангиома (стрелка).

сепсис), в то время как одностороннее кровоизлияние чаще является следствием тупой травмы. При этом чаще кровоизлияние обнаруживают в правом надпочечнике, что связано со сдавлением его между печенью и правой почкой.

При обнаружении кровоизлияния в надпочечнике следует тщательно изучить весь надпочечник, так как возможно обнаружение образования, в котором выявлено кровоизлияние (например, аденома, миелолипома, рак).

Феохромоцитома является опухолью, происходящей из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, и примерно в 90% случаев секретирует катехоламины, что проявляется повышенным уровнем метанефринов (метаболитов катехоламинов) в сыворотке крови и моче. Опухоли вненадпочечниковой локализации, расположенные в области симпатического ствола, называются парагангиомами. Необходимо помнить о наличии также спинальной парагангиомы (парагангиомы терминальной нити конского хвоста). Большинство опухолей имеет спорадический характер возникновения, однако в 30% случаев они связаны с наследственными заболеваниями, такими как синдром множественной нейроэндокринной неоплазии (2-го типа – у 30–50% пациентов), синдром фон Гиппеля–Ландау (15–20%), нейрофиброматоз 1-го типа (у 1–5% пациентов) и синдром множественного семейного парагангиоматоза – мутация В-субъединицы митохондриального фермента сукцинатдегидрогеназы – SDH (проявляется вненадпочечниковой феохромоцитомой с большей вероятностью злокачественности) или мутация D-субъединицы данного фермента с повышенным риском развития множественных парагангиом [11]. Спорадические феохромоцитомы выявляются чаще у людей в 40–50 лет, в то время как у пациентов более раннего возраста следует подозревать наследственный генез [18].

КТ-картина феохромоцитом имеет различные признаки. Размер может варьировать от 1,2 до 15 см, в среднем около 5 см. Небольшие образования чаще однородны, в то время как более крупные часто неоднородны с участками жидкостной плотности (зонами некроза), зонами кровоизлияний, внутренними перегородками, а также обызвествлениями. Большинство опухолей интенсивно накапливает контрастный препарат в АФ с последующим умеренным его вымыванием к ОФ. Контуры образования, как правило, четкие, ровные за счет наличия капсулы (рис. 6). В редких случаях феохромоцитомы могут иметь включения макроструктурного жира, что также характерно и для миелолипом [16].



Рис. 7. МСКТ, аксиальная проекция. Рак надпочечника. КТ-изображения в аксиальной проекции: **а** – НФ; **б** – АФ; **в** – ВФ; **г** – ОФ. В теле правого надпочечника определяется овальной формы образование (стрелка) с четкими ровными контурами, неоднородной структуры за счет наличия кальцинатов по периферии.

Озлокачествление опухоли наблюдается в 11% случаев у спорадических феохромоцитом и в 35% случаев наследственных феохромоцитом [19]. Выявление метастазов (чаще в костях, лимфатических узлах, легких и печени) подтверждает озлокачествление образования. Следует отметить, что, несмотря на то, что выраженное вымывание контрастного препарата для феохромоцитом нехарактерно, в редких случаях они могут иметь характеристики вымывания, аналогичные аденомам (АРВ более 60% и РРВ более 40%), что затрудняет установку диагноза [16].

Адренокортикальный рак является наиболее частой первичной злокачественной опухолью, исходящей из коркового слоя надпочечника, и составляет менее 5% всех инцидентом [14]. Поражает обычно людей на 1 и 4–5-м десятилетиях лет [12]. Несмотря на то, что большинство раков, так же как и феохромоцитомы, имеет спорадический характер, они могут быть ассоциированы с различными синдромами (синдром Ли–Фраумени, синдром Карнея, синдром Беквита–Видемана, семейный аденоматозный полипоз толстой кишки, множественная нейроэндокринная неоплазия 1-го типа) [12].

Как правило, АКР представляет собой крупное образование (от 2 до 40 см, в среднем 11–12 см) с неровными нечеткими контурами, повышенной плотности (более 10 ед. Н). При болюсном контрастном усилении образование умеренно неоднородно накапливает контрастный препарат со слабым его вымыванием в ОФ. Для данного образования характерны зоны некроза и кровоизлияний, а также кальцинаты, которые встречаются в 30% случаев [20]. При контрастировании возможно обнаружение тонкого капсулоподобного ободка контрастирования (рис. 7) [21]. Необходимо учитывать, что АКР также может быть выявлен в структуре таких доброкачественных образований, как аденомы (в структуре коллизионной опухоли); **рис. 8.**

Чаще поражается левый надпочечник, в то время как двустороннее поражение встречается менее чем в 10% случаев [20]. Для АКР характерны признаки злокачественности: инвазивный рост с вовлечением окружающих структур и органов или метастазы. Вовлечение почечной вены (9–19% наблюдений) чаще встречается при опухоли правого надпочечника и проявляется распространением опухоли в

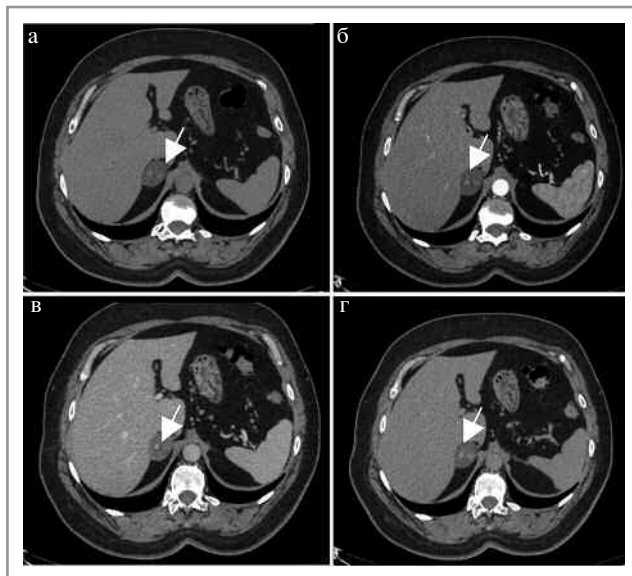


Рис. 8. МСКТ, аксиальная проекция. Коллизионная опухоль правого надпочечника (рак в структуре аденомы). КТ-изображения в аксиальной проекции: **а** – НФ; **б** – АФ; **в** – ВФ; **г** – ОФ. В правом надпочечнике определяется округлое образование (стрелка) пониженной плотности с четкими ровными контурами, неоднородной структуры за счет наличия центрально расположенного мягкотканного включения, интенсивно накапливающего контрастный препарат, со слабым его вымыванием в ВФ и ОФ.

просвете данной вены, далее в нижней полой вене до правого предсердия [20]. Метастазы наиболее часто поражают легкие, печень, лимфатические узлы и кости.

Метастазы являются наиболее частым злокачественным образованием, выявляемым в надпочечниках. При этом надпочечники находятся на 4-м месте по частоте поражения среди остальных органов [22]. Наиболее часто метастазируют в надпочечники меланома, рак молочной железы, легкого, толстой кишки, почки. При аутопсии метастазы в надпочечник обнаруживают у 27% пациентов со злокачественной опухолью [23]. Кроме того, объемное образование надпочечника у пациента со злокачественной опухолью в 50–75% случаев является метастазом [24]. В то же время вероятность диагностики метастазов у пациентов при отсутствии онкологического заболевания в анамнезе крайне низка [11].

КТ-критерии метастатического поражения часто сходны с таковыми при АКР. Для метастазов характерны: нечетко очерченные контуры, высокая плотность образования (более 15 ед. Н), неоднородность структуры, а также слабое вымывание контрастного препарата при болюсном контрастном усилении. Однако небольшие по размеру метастазы могут быть однородными, в то время как атипичные аденомы, наоборот, могут быть неоднородными. Гиперконтрастные метастазы (например, рака почки) следует дифференцировать с феохромоцитомой (рис. 9). Двустороннее поражение надпочечников более характерно для метастазов, чем для аденом (50% против 10–20%) [11]. Кроме того, в отличие от аденом, метастазы значительно быстрее растут при динамическом КТ-контроле через 6 мес.

Нейробластома – злокачественная опухоль, возникающая при нарушении эмбриональной закладки симпатической нервной системы. Наиболее часто встречается в детском возрасте (8–10% всех детских онкологических заболеваний, в 15% случаев является причиной детской смерти от онкологического заболевания) [25].



Рис. 9. Метастазы светлоклеточного рака почки в надпочечники. МСКТ, аксиальная проекция, АФ. Гиперденсные округлые солидные образования в телах обоих надпочечников.

Нейробластомы представляют собой крупные образования неоднородной структуры, чаще поражающие надпочечники, но так же, как и феохромоцитомы, могут быть обнаружены в любом другом месте вдоль симпатического ствола [12]. КТ-картина сходна с АКР и лимфомой (рис. 10). Для нейробластомы характерен выраженный инвазивный рост. Наиболее часто метастазы этой опухоли обнаруживают в печени и костях. Основным заболеванием, с которым следует дифференцировать нейробластому, является нефробластома (опухоль Вильмса). Для нейробластомы характерны наличие кальцинатов, охватывание сосудов без их инвазии, возраст пациентов до 2 лет, нечеткие, неровные контуры и распространение образования в контрлатеральную сторону за пределы срединной линии. Опухоль Вильмса, наоборот, характерна для детей более старшего возраста (3–4 года), имеет более четкие, ровные контуры. Для нее характерны смещение и инвазия сосудов (например, нижней полой вены).

Ганглионеврома является редкой доброкачественной, медленно растущей опухолью, исходящей из клеток нервного гребня симпатической нервной системы, и гистологически состоит из шванновских клеток, ганглионарных клеток и фиброзной стромы. Так же, как и нейробластома, ганглионеврома

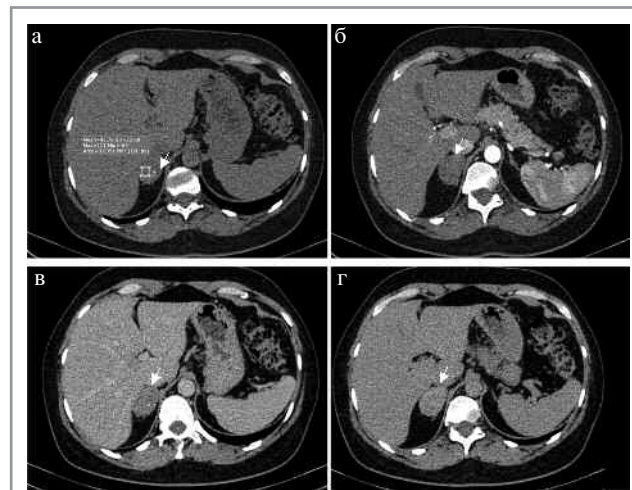


Рис. 11. МСКТ, аксиальная проекция: а – НФ; б – АФ; в – ВФ; г – ОФ. Ганглионеврома правого надпочечника (стрелка).

исходит из ганглионарных клеток, но, в отличие от нее, состоит из зрелых симпатических ганглионарных клеток и не имеет злокачественного потенциала. Наиболее часто поражает детей и подростков, а также людей в возрасте от 40 до 50 лет [26]. В большинстве случаев ганглионевромы расположены в заднем средостении и забрюшинном пространстве и реже – в мозговом веществе надпочечника. Обычно ганглионевромы гормонально неактивны и поэтому асимптомны даже при большом размере, однако некоторые из них секретируют катехоламины и их метаболиты, поэтому представляют собой коллизионные опухоли, сочетающиеся с феохромоцитомой, и редко могут секретировать кортизол и половые гормоны [29]. На КТ-изображениях они выглядят как четко очерченные опухоли овальной формы, с ровными или дольчатыми контурами, низкой плотности, однородной или умеренно неоднородной структуры. На нативных КТ-изображениях плотность составляет около 40 ед. Н. При болюсном контрастном усилении плотность повышается и достигает максимума в ОФ [26]. Размер ганглионевром варьирует от 1 до 22 мм (в среднем 6,2 мм). Кальцинаты, по данным литературы, представлены в 0–29% случаев (рис. 11) [27].

Шваннома представляет собой доброкачественную опухоль нервной оболочки, которая исходит из шванновских

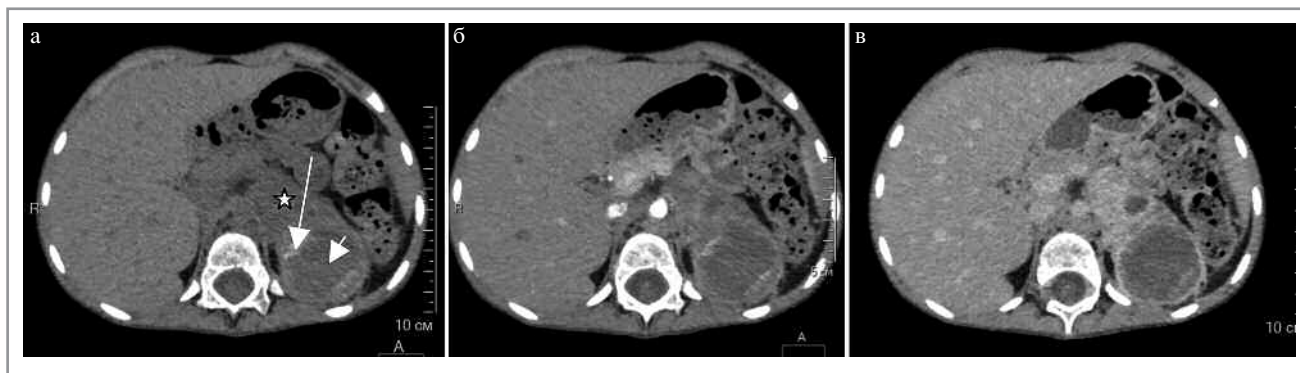


Рис. 10. МСКТ, аксиальная проекция. Нейробластома левого надпочечника. КТ-изображения в аксиальной проекции: а – НФ; б – АФ; в – ВФ. В левом надпочечнике определяется неправильной формы образование с зонами обызвествлений (длинная стрелка) и участками некроза (короткая стрелка). Сольный компонент (звезда) умеренно накапливает контрастный препарат. (Изображения представлены с любезного разрешения д.м.н., проф. А.В. Горбунова и Д.Г. Коваленко, ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы.)

клеток периферических нервов области головы, шеи, верхних и нижних конечностей. Шванномы встречаются с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин, часто у подростков, а также у взрослых на 3–5-м десятке жизни [28]. Они могут располагаться в забрюшинном и околонадпочечниковом пространствах. Однако шванномы висцеральных органов, особенно надпочечников, редки. Мозговое вещество надпочечников иннервировано диафрагмальными нервами, блуждающим нервом и симпатическим стволом. Считается, что шванномы надпочечников возникают из данных нервов. Несмотря на то, что большинство шванном доброкачественные и гормонально неактивные, злокачественные варианты также встречаются [29]. Злокачественная форма часто сочетается с синдромом Ренклингхаузен или другими формами нейрофиброматоза [28]. Т. Ноги и соавт. описали случай ретроперитонеальной шванномы, секретирующей катехоламины [30].

На КТ-изображениях шваннома не имеет специфических признаков и представляет собой четко очерченное образование однородной структуры, окруженное тонкой фиброзной капсулой. Для длительно существующих шванном характерна кистозная дегенерация. Кальцинаты, кровоизлияния и гиалинизация также могут быть выявлены при длительном существовании шванном. При контрастном усилении накопление контрастного препарата постепенное, с максимальными плотностными показателями в ОФ [31]. Наиболее сходная КТ-картина у данного образования с ганглионевромами. При наличии кальцинатов, жидкостных включений и кровоизлияний в опухоли ее необходимо дифференцировать с феохромоцитомой и другими злокачественными образованиями, такими как злокачественная фиброзная гистиоцитома и липосаркома.

Тератома – это образование, исходящее из первичных половых клеток, происходящих из эмбриональных плюрипотентных клеток, которые не мигрировали в гонады. В соответствии со степенью зрелости выделяют незрелые, зрелые и злокачественные тератомы. Большинство зрелых тератом доброкачественные и кистозные, поэтому представляют собой дермоидные кисты. Опухоли состоят из нескольких типов клеток, исходящих из различных зародышевых листков (эктодермы, энтодермы, мезодермы), поэтому в структуре могут быть выявлены жир, волосы, зубы и кожа. КТ-картина зависит от преобладания того или иного вида ткани. В надпочечнике тератомы встречаются крайне редко. Большинство опухолей на КТ-изображениях четко очерчены, имеют жировые включения. В структуре возможно наличие уровня «жир–жидкость», а также солидного компонента. Точечные, оскольчатые или линейные кальцинаты представлены чаще в зрелых тератомах. Если плотность выявленных кальцинатов выше плотности кортикального слоя костей пациента, то высоковероятно они являются зубами (рис. 12) [29]. Таким образом, при выявлении жирового, солидного, жидкостного компонентов, а также кальцинатов необходимо думать о тератоме. При выявлении жирового компонента необходимо проводить дифференциальный диагноз с миелойпомой, липомой и липосаркомой (последние две встречаются крайне редко).

Гладкомышечные опухоли (лейомиома и лейомиосаркома). Первичные гладкомышечные опухоли надпочечника встречаются крайне редко (менее 10 наблюдений описано в литературе) [32]. Чаще они встречаются в сочетании с опухолями других локализаций: печени, толстой и тонкой кишки, перикарда, лимфатических узлов. Частота встречаемости опухоли у пациентов со СПИД, а также после трансплантации органов выше. Также установлены наличие по-

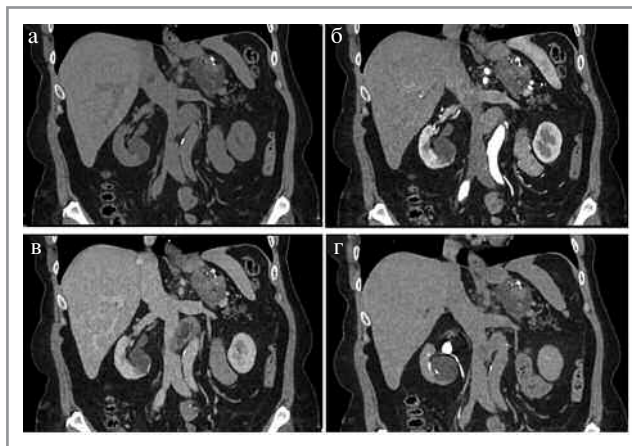


Рис. 12. МСКТ во фронтальной проекции. Тератома надпочечника: а – НФ; б – АФ; в – ВФ; г – ОФ. В левом надпочечнике определяется неправильной формы образование (стрелка) с четкими ровными контурами, неоднородной структуры за счет наличия высокой плотности кальцинатов, солидного компонента и включений макроструктурного жира.

вышенного уровня вируса Эпштейна–Барр в клетках опухоли у пациентов со СПИД и отсутствие повышения уровня данного вируса в опухоли у иммунокомпетентных людей [33]. На КТ-изображениях картина образований неспецифична. Она представляет собой четко очерченное образование, неоднородно накапливающее контрастный препарат.

Ангисаркома надпочечника встречается крайне редко. В литературе описано всего несколько наблюдений. Данное образование не имеет специфических КТ-признаков и представляет собой солидное образование неоднородной структуры, неравномерно интенсивно накапливающее контрастный препарат. В структуре также могут быть выявлены точечные кальцинаты и зоны некроза [34].

Первичная меланома надпочечника. Меланома надпочечника также встречается крайне редко, и основная задача диагностики – это исключить метастатическое поражение надпочечника при меланоме кожи или другой локализации (многослойного плоского эпителия слизистых оболочек, сетчатки глаза). Существование первичной меланомы можно объяснить нейроэктодермальной природой мозгового вещества надпочечника. Гистологически сходные признаки также имеет и феохромоцитома. КТ-признаки меланомы неспецифичны и сходны с другими злокачественными образованиями надпочечника. Поражается, как правило, один надпочечник. Структура образования неоднородна, могут быть выявлены зоны некроза. Кальцинаты нехарактерны, однако могут присутствовать в образовании [34].

Киста. Кисты надпочечников выявляются крайне редко. В соответствии с гистопатологической картиной выделяют 4 основных типа кист: эндотелиальные, псевдокисты, паразитарные и эпителиальные.

Эндотелиальные (простые) кисты представляют собой жидкостные тонкостенные образования, не накапливающие контрастный препарат, и составляют 45% случаев всех кист надпочечников (рис. 13) [33]. Среди простых кист выделяют лимфангиоматозные (42%) и ангиоматозные кисты (3%) [28, 33]. Чаще данные кисты диагностируются у женщин в среднем в возрасте 39,5 года. Средний размер кист – около 8,85 см. Данные образования являются гормонально неактивными, однако в литературе описаны единичные случаи гиперсекреции гормонов [35]. На КТ-изображениях

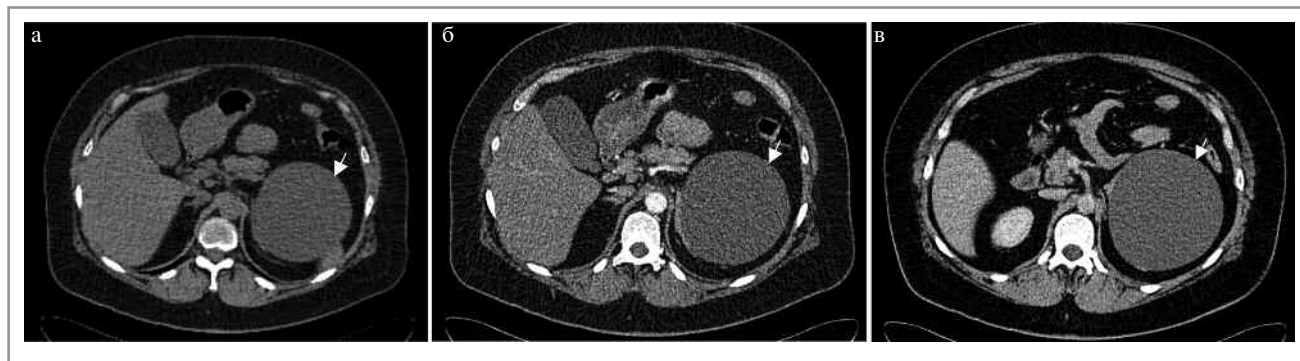


Рис. 13. МСКТ, аксиальная проекция. Простая киста левого надпочечника (стрелка): а – НФ; б – АФ; в – ВФ.



Рис. 14. Лимфома надпочечника. МСКТ, аксиальная проекция, НФ (стрелка).

киста представляет собой одно- (чаще ангиоматозные) или многокамерное (чаще лимфангиомы) образование с тонкими стенками, не накапливающее контрастный препарат (см. рис. 13). В стенках возможно наличие кальцинатов. Плотность содержимого лакун может быть повышенной ввиду наличия кровоизлияний или белкового компонента. Эхинококковая киста, феохромоцитома, нейробластома, шваннома, кистозные метастазы (например, рака молочной железы, яичников), первичная лимфома надпочечника – опухоли, которые могут иметь кистозный компонент, – должны быть включены в дифференциальный ряд.

Псевдокисты (39% случаев) образуются в результате перенесенного инфаркта или кровоизлияния. Несмотря на низкую плотность, они могут иметь фиброзную ткань, толстые стенки, внутренние перегородки и обызвествления в структуре. Обызвествления встречаются чаще в псевдокистах (20%), чем в эндотелиальных кистах (9,5%), преимущественно локализуются в стенках [28].

Паразитарная природа кисты (гидатидная киста при эхинококкозе) составляет около 7% всех кист надпочечников. В зависимости от стадии заболевания может быть либо единичной кистой, либо поликистозным образованием за счет дочерних пузырей, с несколько утолщенными стенками. Внутренние перегородки и кальцинаты в стенках могут быть выявлены при всех заболеваниях. Эпителиальные кисты встречаются еще реже, и дифференциальный диагноз с другими кистозными образованиями надпочечников значительно затруднен ввиду недостаточного количества наблюдений [28]. При обнаружении в солидном образовании жидкостного компонента дифференциальную диагностику

следует проводить с кистозными метастазами, феохромоцитомой и раком надпочечника с зонами некроза в структуре. В подобной ситуации необходима оценка клинической картины с учетом анамнеза пациента и анализ КТ-картины в динамике [12].

При неравномерном утолщении стенок и повышении плотности содержимого кисты необходимо заподозрить злокачественную природу образования. Феохромоцитома, нейробластома, шваннома, кистозные метастазы (например, рака молочной железы, яичников), первичная лимфома надпочечника, у которых присутствует кистозный компонент, должны быть включены в дифференциальный ряд.

Гемангиома встречается также крайне редко. В 2 раза чаще наблюдается у женщин. Возраст пациентов составляет от 50 до 70 лет. Гемангиомы являются гормон-непродуцирующими опухолями и чаще всего протекают латентно. Симптомы могут возникнуть при объемном воздействии опухоли на окружающие органы. Гемангиома чаще поражает корковое вещество надпочечника. Опухоль имеет тонкую капсулу, многочисленные полости, расположенные по периферии, которые активно контрастируются при болюсном контрастном усилении. В центре можно выявить зону некроза, фиброза, кальцинаты и участки кровоизлияния. Центрипетальный характер контрастирования, в отличие от гемангиом печени, более редок ввиду чаще возникающих зон некроза и фиброза [34]. Таким образом, наиболее типичными признаками гемангиомы являются контрастирование периферических сосудистых «озер» и наличие флеболитов. Эти признаки также могут выявляться у гемангиобластомы, с которой следует дифференцировать гемангиому [36]. Кроме того, при наличии зоны некроза необходимо проводить дифференциальную диагностику с остальными доброкачественными и злокачественными образованиями надпочечника. При подозрении на гемангиому рекомендовано оперативное вмешательство [34].

Лимфома. Вторичная лимфома надпочечников, согласно литературным данным, диагностируется в 25% случаев при аутопсии и в 4% случаев по данным КТ у пациентов с неходжкинской лимфомой [11]. В то же время первичная лимфома надпочечников, поражающая только надпочечники, встречается значительно реже (менее 3% случаев лимфом). Наиболее часто поражение двустороннее (70%). Наличие крупных объемных образований в обоих надпочечниках без наличия в анамнезе онкологического заболевания подозрительно на лимфому [37]. Для лимфомы характерно значительное увеличение размеров надпочечников с сохранением их формы [38]. На ранней стадии поражение надпочечников может выглядеть как диффузная гиперплазия. Узловое увеличение характерно при прогрессировании заболевания [39]. КТ-картина представляет собой наличие в надпочечнике об-



Рис. 15. Туберкулез правого надпочечника. МСКТ, аксиальная проекция: **а** – в структуре диффузно утолщенного правого надпочечника определяются крупные кальцинаты (стрелка); **б** – диффузная гиперплазия левого надпочечника (стрелка); **в** – инфильтративные изменения в верхней доле правого легкого: множественные полиморфные очаги с нечеткими контурами, пневматизация легочной ткани в зоне инфильтрации диффузно снижена по типу «матового стекла» (стрелка); по результатам клинического обследования у пациентки диагностирован инфильтративный туберкулез правого легкого.

разования размером в среднем около 8 см округлой, овальной или узловой формы (рис. 14) [40]. Наличие зон некроза и кистозных компонентов затрудняет дифференциальную диагностику от АКР, метастазов и феохромоцитомы [41]. Характер вымывания контрастного препарата при лимфоме аналогичен злокачественной опухоли.

Поражение надпочечника при грибковом и гранулематозном поражении. Туберкулез, гистоплазмоз и другие гранулематозные заболевания часто поражают оба надпочечника. КТ-картина неспецифична и может как включать в себя увеличение надпочечников, так и напоминать мягкотканые образования с наличием кистозного компонента и обызвествлений (рис. 15). КТ-картина острого туберкулезного аденита порой неотличима от саркоидоза, гистоплазмоза, цитомегаловирусного поражения, а также АКР и метастазов. В данной ситуации ключевую роль в верной интерпретации полученных данных играет анамнез пациента. В стадии выздоровления надпочечники выглядят атрофичными с наличием кальцинатов в структуре [33].

Амилоидоз. Основным КТ-признаком амилоидоза надпочечника является его выраженное увеличение. Однако данный признак неспецифичен и определяется также при диффузной гиперплазии и различных гранулематозных заболеваниях надпочечников [42].

Заключение

Инциденталомы надпочечников являются относительно частой находкой в брюшной полости и в большинстве случаев являются доброкачественными. Некоторые образования имеют специфические КТ-признаки, другие имеют признаки, совпадающие с различными другими заболеваниями. Поэтому знание особенностей КТ-семиотики доброкачественных и злокачественных заболеваний надпочечников необходимо для повышения точности диагностики и снижения частоты случаев неверной интерпретации изображений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, et al. CT time attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *Am J Roentgenol*. 1998;170(3):747-52. doi: 10.2214/ajr.170.3.9490968
2. Pena CS, Boland GW, Hahn PF, et al. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology*. 2000;217(3):798-802. doi: 10.1148/radiology.217.3.r00dc29798
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Клинические рекомендации. Инциденталомы надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика). Методические рекомендации для врачей первичного звена. М., 2015; с. 1-16 [Dedov II, Melnichenko GA. Clinical recommendations of the adrenal incidentaloma (diagnosis and differential diagnosis). Guidelines for primary care physicians. Moscow, 2015; p. 1-16 (In Russ.)].
4. Boland GW, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology*. 2008;249(3):756-75. doi: 10.1148/radiol.2493070976
5. Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э. и др. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников. *Эндокринная хирургия*. 2011;1:5-16 [Kuznetsov NS, Beltsevich DG, Vanushko VE, et al. Differential diagnostics of adrenal incidentaloma. *Endocrine surgery*. 2011;1:5-16 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2306-3513-2011-1-5-16
6. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal imaging with multidetector CT: evidence-based protocol optimization and interpretative practice. *Radiographics*. 2009;29(5):1319-31. doi: 10.1148/rg.295095026
7. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. *Am J Roentgenol*. 2000;175(5):1411-5. doi: 10.2214/ajr.175.5.1751411
8. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology*. 2002;222(3):629-33. doi: 10.1148/radiol.2223010766
9. Sangwaiya MJ, Boland GWL, Cronin CG, et al. Incidental adrenal lesions: accuracy of characterization with contrast-enhanced washout multidetector CT-10-minute delayed imaging protocol revisited in a large patient cohort. *Radiology*. 2010;256(2):504-10. doi: 10.1148/radiol.10091386
10. Араблинский А.В., Сидорова Ю.В. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний надпочечников. *Сибирский онкологический журнал*. 2011;2:8-9 [Arablinsky AV, Sidorova YuV. Computer and magnetic resonance tomography in the diagnosis of adrenal diseases. *Siberian Journal of Oncology*. 2011;2:8-9 (In Russ.)]

11. Low G, Dhliwayo H, Lomas DJ. Adrenal neoplasms. *Clinical radiology*. 2012;67(10):988-1000. doi: 10.1016/j.crad.2012.02.005
12. Taffel M, Haji-Momenian S, Nikolaidis P, Miller FH. Adrenal imaging: a comprehensive review. *Radiol Clin North Am*. 2012;50(2):219-43. doi: 10.1016/j.rcl.2012.02.009
13. Дубова Е.А., Щеголев А.И., Кармазановский Г.Г. и др. Миелипома надпочечника. *Медицинская визуализация*. 2006;1:22-8 [Dubova EA, Shchegolev AI, Karmazanovsky GG, et al. Mielolipoma adrenal gland. *Medical Visualization*. 2006;1:22-8 (In Russ.)]
14. Cyran KM, Kenney PJ, Memel DS, Yacoub I. Adrenal myelolipoma. *Am J Roentgenol*. 1996;166(2):395-400. doi: 10.2214/ajr.166.2.8553954
15. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal mass imaging with multidetector CT: pathologic conditions, pearls and pitfalls. *Radiographics*. 2009;29(5):1333-51. doi: 10.1148/rg.295095027
16. Blake MA, Kalra MK, Maher MM, et al. Pheochromocytoma: an imaging chameleon. *Radiographics*. 2004;24(1):87-99. doi: 10.1148/rg.24si045506
17. Chorney E, Rosen A, Lewis S, et al. Radiologic Differentiation of Adrenal Lesions and Its Impact on Patient Management. *Contemp Diagn Radiol*. 2016;39(3):1-5.
18. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. *Lancet*. 2005;366(9486):665-75. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67139-5
19. Waguespack SG, Rich T, Grubbs E, et al. A current review of the etiology, diagnosis, and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2023-37. doi: 10.1210/jc.2009-2830
20. Bharwani N, Rockall AG, Sahdev A, et al. Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI. *Am J Roentgenol*. 2011;196(6):706-14. doi: 10.2214/AJR.10.5540
21. Fishman EK, Deutch BM, Hartman DS, et al. Primary adrenocortical carcinoma: CT evaluation with clinical correlation. *Am J Roentgenol*. 1987;148(3):531-5. doi: 10.2214/ajr.148.3.531
22. Krebs TL, Wagner BJ. MR imaging of the adrenal gland: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 1998;18(6):1425-40. doi: 10.1148/radiographics.18.6.9821192
23. Abrams HL, Spiros R, Goldstein N. Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer*. 1950;3(1):74-85.
24. Lenert JT, Barnett CC Jr, Kudelka AP, et al. Evaluation and surgical resection of adrenal masses in patients with a history of extra-adrenal malignancy. *Surgery*. 2001;130(6):1060-7. doi: 10.1067/msy.2001.118369
25. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24(1):65-86. doi: 10.1016/j.hoc.2009.11.011
26. Sasaki S, Yasuda T, Kaneto H, et al. Large adrenal ganglioneuroma. *Inter Med*. 2012;51(17):2365-70.
27. Linos D, Tsirlis T, Kapralou A, et al. Adrenal ganglioneuromas: incidentalomas with misleading clinical and imaging features. *Surgery*. 2011;149(1):99-105. doi: 10.1016/j.surg.2010.03.016
28. Guo YK, Yang ZG, Li Y, et al. Uncommon adrenal masses: CT and MRI features with histopathologic correlation. *Eur J Radiol*. 2007;62(3):359-70. doi: 10.1016/j.ejrad.2006.12.011
29. Garcia G, Anfossi E, Prost J, et al. Benign retroperitoneal schwannoma: report of three cases. *Prog Urol*. 2002;12(3):450-3.
30. Hori T, Yamagiwa K, Yagi S, et al. Noradrenalin-secreting retroperitoneal schwannoma resected by hand-assisted laparoscopic surgery: report of a case. *Surg Today*. 2006;36(12):1108-13. doi: 10.1007/s00595-006-3304-8
31. Liu QY, Gao M, Li HG, et al. Juxta-adrenal schwannoma: dynamic multi-slice CT and MRI findings. *Eur J Radiol*. 2012;81(4):794-9. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.01.082
32. Rosenfeld DL, Girgis WS, Underberg-Davis SJ. Bilateral smooth muscle tumors of the adrenals in a child with AIDS. *Pediatr Radiol*. 1999;29(5):376-8. doi: 10.1007/s002470050611
33. Lerttumnongtum P, Muttarak M, Visrutaratna P, Ya-In C. Imaging features of unusual adrenal masses. *Australas Radiol*. 2004;48(2):107-13. doi: 10.1111/j.1440-1673.2004.01268.x
34. Otal P, Escourrou G, Mazerolles C, et al. Imaging features of uncommon adrenal masses with histopathologic correlation. *Radiographics*. 1999;19(3):569-81. doi: 10.1148/radiographics.19.3.g99ma07569
35. Michalopoulos N, Laskou S, Karayannopoulou G, et al. Adrenal Gland Lymphangiomatosis. *Indian J Surg*. 2015;77(3):1334-42. doi: 10.1007/s12262-015-1206-y
36. Vargas AD. Adrenal hemangioma. *Urology*. 1980;16(4):389-90.
37. Li Y, Sun H, Gao S, Bai R. Primary bilateral adrenal lymphoma: two case reports. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30(5):791-3. doi: 10.1097/01.rct.0000216112.15564.0c
38. Guo YK, Yang ZG, Li Y, et al. Uncommon adrenal masses: CT and MRI features with histopathologic correlation. *Eur J Radiol*. 2007;62(3):359-70. doi: 10.1016/j.ejrad.2006.12.011
39. Hussain HK, Korobkin M. MR imaging of the adrenal glands. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2004;12(3):515-44. doi: 10.1016/j.mric.2004.03.008
40. Aziz SA, Laway BA, Rangreze I, et al. Primary adrenal lymphoma: differential involvement with varying adrenal function. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(3):220-3. doi: 10.4103/2230-8210.83414
41. Kato H, Itami J, Shiina T, et al. MR imaging of primary adrenal lymphoma. *Clin Imaging*. 1996;20(2):126-8.
42. Kawashima A, Alleman WG, Takahashi N, et al. Imaging evaluation of amyloidosis of the urinary tract and retroperitoneum. *Radiographics*. 2011;31(6):1569-82. doi: 10.1148/rg.316115519

Поступила 23.01.2019

БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть I): взаимосвязи в свете пандемии COVID-19

О.В. Калюжин¹, Т.М. Андропова², А.В. Караулов¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²АО «Пептек», Москва, Россия

Аннотация

Давно известно, что вакцина на основе аттенуированного штамма *Mycobacterium bovis* (Bacillus Calmette–Guérin; БЦЖ) обеспечивает неспецифическую защиту от многих немикобактериальных инфекций, что в последнее десятилетие обсуждается через призму концепции тренированного иммунитета. В рамках этой концепции стойкое повышение сопротивляемости разнообразным патогенам, возникающее после перенесенной инфекции или воздействия некоторых микробных агентов, связывают с эпигенетическим репрограммированием клеток врожденного иммунитета и их костномозговых предшественников. Пандемия COVID-19 сфокусировала внимание ученых и практикующих врачей на БЦЖ как индукторе тренированного иммунитета. В ряде эпидемиологических исследований выявлена негативная связь между охватом населения БЦЖ-иммунизацией и бременем SARS-CoV-2-инфекции. Стартовала целая серия независимых клинических исследований эффективности этой вакцины в неспецифической профилактике COVID-19 в разных странах. Недавно доказана ключевая роль цитозольных рецепторов NOD2 в БЦЖ-индуцированном тренированном иммунитете. Это актуализирует поиск действенных иммуноактивных препаратов для предотвращения респираторных инфекций в условиях пандемии среди низкомолекулярных фрагментов пептидогликана клеточной стенки бактерий – мурамилпептидов (МП) – как агонистов NOD2. В обзоре освещены доказанные и предполагаемые взаимосвязи БЦЖ, МП, NOD2 и тренированного иммунитета в свете пандемии COVID-19. Анализ представленных данных свидетельствует о перспективности доклинических и клинических исследований МП как средств неспецифической профилактики SARS-CoV-2-инфекции и/или других респираторных инфекций в группах риска в период пандемии. В первую очередь это относится к глюкозаминилмурамилдипептиду, разрешенному к клиническому применению в России и ряде постсоветских стран для комплексного лечения и профилактики острых и рецидивирующих респираторных инфекций.

Ключевые слова: БЦЖ, мурамилпептиды, глюкозаминилмурамилдипептид, тренированный иммунитет, NOD2, COVID-19, SARS-CoV-2, респираторные инфекции, неспецифическая профилактика.

Для цитирования: Калюжин О.В., Андропова Т.М., Караулов А.В. БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть I): взаимосвязи в свете пандемии COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (12): 195–200. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200464

BCG, muramylpeptides, trained immunity (part I): linkages in the light of the COVID-19 pandemic

O.V. Kalyuzhin¹, T.M. Andronova², A.V. Karaulov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Peptek, Moscow, Russia

It has long been known that Bacillus Calmette–Guérin (BCG) vaccine provides nonspecific protection against many non-mycobacterial infections, which has been discussed in the last decade through the prism of the concept of trained immunity. Within the framework of this concept, a persistent increase in resistance to various pathogens, which occurs after an infectious disease or exposure to certain microbial agents, is associated with epigenetic reprogramming of innate immune cells and their bone marrow progenitors. The COVID-19 pandemic has drawn attention of scientists and practitioners to BCG as an inducer of trained immunity. A number of epidemiological studies have suggested a negative association between the coverage of the population with BCG vaccination and the burden of SARS-CoV-2 infection. A series of independent clinical studies of the effectiveness of this vaccine in non-specific prevention of COVID-19 has been initiated in different countries. Recently, the key role of cytosolic NOD2 receptors in BCG-induced trained immunity has been proven. This actualizes the search for effective immunoactive preparations for prevention of respiratory infections in the pandemic among low molecular weight peptidoglycan fragments of the bacterial cell wall, muramylpeptides (MPs), which are known to be NOD2 agonists. The review highlights the proven and proposed linkages between BCG, MPs, NOD2 and trained immunity in the light of the COVID-19 pandemic. Analysis of the data presented indicates the prospects for preclinical and clinical studies of MPs as potential drugs for nonspecific prevention of SARS-CoV-2 infection and/or other respiratory infections in risk groups during the pandemic. First of all, attention should be paid to glucosaminylmuramyl dipeptide, approved for clinical use in Russia and a number of post-Soviet countries for the complex treatment and prevention of acute and recurrent respiratory infections.

Keywords: BCG, muramylpeptides, glucosaminylmuramyl dipeptide, trained immunity, NOD2, COVID-19, SARS-CoV-2, respiratory infections, non-specific prophylaxis.

For citation: Kalyuzhin O.V., Andronova T.M., Karaulov A.V. BCG, muramylpeptides, trained immunity (part I): linkages in the light of the COVID-19 pandemic. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (12): 195–200. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200464

БЦЖ – туберкулезная вакцина на основе аттенуированного штамма *Mycobacterium bovis* (Bacillus Calmette–Guérin)
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГМДП – глюкозаминилмурамилдипептид
МП – мурамилпептиды

РКИ – рандомизированные клинические испытания
PCV – респираторно-синцитиальный вирус
NOD2 – цитоплазматические рецепторы врожденного иммунитета (Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 2)
SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome COronaVirus 2

Задолго до пандемии COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) обнаружили неспецифическое защитное действие туберкулезной вакцины на основе аттенуированного штамма *Mycobacterium bovis* (Bacillus Calmette–Guérin; БЦЖ) в отношении многих, в том числе вирусных респираторных инфекций [1]. Относительно недавно описана способность БЦЖ индуцировать стойкое состояние повышенной сопротивляемости различным инфекциям за счет эпигенетического репрограммирования клеток врожденного иммунитета и их костномозговых предшественников, получившая название «тренированный иммунитет» [2–4]. Следом за объявлением Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемии COVID-19 [5] в свет начали выходить препринты эпидемиологических исследований, констатирующих обратную связь между охватом населения вакцинацией БЦЖ и бременем инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome COronaVirus 2) [6, 7]. Широкий резонанс получила интерпретация этой связи в рамках феномена тренированного иммунитета [8]. Иницированы рандомизированные клинические испытания (РКИ) БЦЖ как средства профилактики SARS-CoV-2-инфекции [9, 10]. Известно, что БЦЖ индуцирует тренированный иммунитет за счет сигналов, передающихся компонентами пептидогликана клеточной стенки микобактерий – мурамилпептидами (МП) – через цитоплазматические рецепторы врожденного иммунитета NOD2 (Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 2) [11]. В России зарегистрированы два лекарственных препарата-стимулятора NOD-подобных рецепторов на основе МП: N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин (глюкозаминилмурамилдипептид – ГМДП; Ликопид®), являющийся агонистом рецепторов NOD2 [12], и композиция трех МП из клеточной стенки *Salmonella typhi* (Полимурамил®), представляющих собой стимуляторы NOD1 и NOD2 [13]. ГМДП разрешен к клиническому применению и уже четверть века с успехом используется, помимо других показаний, для профилактики и в составе комплексного лечения острых и рецидивирующих респираторных инфекций [14]. Ранее продемонстрированную стойкость профилактических эффектов ГМДП можно объяснить NOD2-опосредованным тренированным иммунитетом.

Цель обзора – осветить доказанные и предполагаемые взаимосвязи БЦЖ, МП, NOD2 и тренированного иммунитета в свете пандемии COVID-19.

БЦЖ: эффекты за рамками профилактики микобактериальных инфекций

Вакцина БЦЖ применяется для профилактики туберкулеза почти столетие (с 1921 г.). В мире не существует единой политики БЦЖ-иммунизации, и в разных регионах в составе этой вакцины используются различные штаммы БЦЖ, созданные на основе оригинального штамма *M. bovis*, выделенного А. Calmette и С. Guérin [15]. Начиная с первых десятилетий практического внедрения вакцины БЦЖ накапливаются доказательства того, что она, помимо защиты от микобакте-

риальных инфекций, снижает общую смертность детей. При этом далеко не все вакцины, используемые во младенчестве, обладают подобным неспецифическим действием [1].

В исследовании, проведенном в Гвинее-Бисау, показано, что неонатальная БЦЖ-иммунизация снижает частоту острых инфекций нижних дыхательных путей почти в 3 раза у мальчиков и более чем в 4 раза у девочек. В фокусе этой работы – поражения нижних дыхательных путей, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), в отношении которых также выявлена выраженная протективная эффективность БЦЖ [16].

В метаанализе трех РКИ, суммарно включающем 6583 новорожденных, подтверждена способность БЦЖ снижать общую неонатальную смертность. Неспецифическое защитное действие в течение первых 4 нед жизни наиболее значимо у мальчиков: двукратное снижение смертности от сепсиса, а также от других инфекционных причин. Еще более выраженный эффект отмечен у мальчиков в течение первых 7 дней жизни: трехкратное сокращение сепсисассоциированной летальности и тенденция к четырехкратному снижению смертности от других инфекционных причин [17].

Защитное действие БЦЖ в отношении респираторных инфекций обнаружили не только у детей раннего возраста. В недавнем южноафриканском исследовании установили, что БЦЖ-ревакцинация в 14 лет сокращает частоту инфекций дыхательных путей у подростков [18].

В индонезийской работе продемонстрировано, что три последовательных ежемесячных введения БЦЖ лицам в возрасте 60–75 лет статистически значимо повышают сопротивляемость острым инфекциям верхних дыхательных путей в течение 6 мес наблюдения [19]. При этом уровень циркулирующих цитокинов у иммунизированных лиц отражал преобладание 1-го типа иммунного ответа, с которым связывают эффективность противовирусной защиты, и выраженный регуляторный (противовоспалительный) ответ.

В работе, выполненной в Японии, показано, что БЦЖ-вакцинация пожилых людей с исходно отрицательными результатами туберкулинового теста обеспечивает защиту от пневмонии [20].

Амплитуду и широту протективных эффектов, описанных выше, нельзя объяснить только профилактикой туберкулеза. Плейотропное защитное действие БЦЖ в последние годы связывают с эпигенетическим репрограммированием клеток врожденного иммунитета [21, 22].

БЦЖ, МП и рецепторы NOD2 через призму феномена тренированного иммунитета

Концепция тренированного иммунитета, объясняющая адаптивные свойства и память в рамках врожденных звеньев иммунной системы, сформулирована в 2011 г. группой нидерландских ученых. Термином «тренированный иммунитет» М. Netea и соавт. обозначили стойкое повышение врожденной иммунной защиты в отношении широкого спектра патогенов, вызванное ранее перенесенными инфекциями [2]. Эта концепция выкристаллизовывалась на протяжении

Сведения об авторах:

Андропова Татьяна Михайловна – к.х.н., президент АО «Пептек». ORCID: 0000-0001-6166-8635

Караулов Александр Викторович – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1930-5424

Контактная информация:

Калужин Олег Витальевич – д.м.н., проф., проф. каф. клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел. +7(916)604-58-50; e-mail: kalyuzhin@list.ru; ORCID: 0000-0003-3628-2436

многих десятилетий благодаря работе независимых научных групп и уходит корнями в поиски причин сохранения высокой сопротивляемости повторным инфекциям у растений и беспозвоночных, которые не имеют функциональных аналогов Т- и В-лимфоцитов и в свете классических научных парадигм лишены адаптивного иммунитета [23, 24]. К началу XXI в. стало очевидным, что клетки врожденного иммунитета (моноциты/макрофаги, естественные киллеры – NK, дендритные клетки) человека и других млекопитающих обладают способностью более эффективно реагировать на разнообразные инфекционные вызовы после предварительной стимуляции определенными микробассоциированными молекулярными паттернами бактерий и грибов, что позволило воспроизвести состояние тренированного иммунитета на моделях *in vitro* и *in vivo* [2, 25].

Вакцина БЦЖ явилась одним из первых детально охарактеризованных индукторов тренированного иммунитета. Расшифрованы механизмы вызванного БЦЖ стойкого состояния повышенной сопротивляемости различным инфекциям, включающие эпигенетическое репрограммирование моноцитов/макрофагов и NK-клеток [26, 27].

Установили, что ключевыми молекулами, опосредующими БЦЖ-индуцированный тренированный иммунитет, являются МП клеточной стенки бактерий и их рецепторы – NOD2 – в клетках врожденного иммунитета. Тренированное состояние макрофагов человека, т.е. их способность более эффективно реагировать на повторные микробные стимулы, в результате воздействия БЦЖ развивалось только в том случае, если эти клетки экспрессировали NOD2. Генетические дефекты экспрессии этого цитозольного рецептора блокировали индукцию БЦЖ-опосредованного тренированного иммунитета. Кроме того, именно мурамилдипептид как агонист NOD2, но не липопептид и не липополисахарид (стимуляторы Toll-подобных рецепторов 2 и 4-го типа), воспроизводил тренированное состояние макрофагов, подобное тому, которое развивалось под влиянием БЦЖ [3].

В начале 2010-х годов оставался открытым вопрос о причине стойкости состояния тренированного иммунитета *in vivo*, которое первично описано как результат репрограммирования зрелых клеток врожденной иммунной системы, имеющих относительно короткий период жизни. Недавно установили, что микробные триггеры тренированного иммунитета, в частности БЦЖ и β -глюканы грибов, не только действуют на клетки-эффекторы врожденного иммунитета, но и репрограммируют их миелоидные и лимфоидные костномозговые предшественники. Вызывая триметилирование и ацетилирование определенных аминокислот в составе гистонов (H3K4Me3, H3K27Ac) клеток-предшественников в костном мозге, индукторы тренированного иммунитета обеспечивают длительное пополнение популяций эффекторов врожденного иммунитета с высоким функциональным потенциалом [4, 28, 29].

Феномен тренированного иммунитета стал активно обсуждаться среди иммунологов, инфекционистов, пульмонологов и практикующих врачей смежных специальностей как стратегия борьбы с инфекционными заболеваниями еще до пандемии COVID-19 [30]. В рамках концепции тренированного иммунитета можно объяснить стойкую профилактическую эффективность некоторых бактериальных иммуностимуляторов и препаратов, влияющих на экспрессию рецепторов к МАРМ [31–33]. Это открывает путь для модернизации методов предотвращения инфекционных болезней, в том числе COVID-19, за счет оптимизации сферы и схем применения модуляторов врожденного иммунитета микробного происхождения.

БЦЖ как потенциальное средство профилактики COVID-19

В конце марта 2020 г. большой резонанс вызвало эпидемиологическое исследование А. Miller и соавт., которые выявили более высокий уровень заболеваемости и смертности от COVID-19 в странах, не охваченных массовой БЦЖ-вакцинацией, по состоянию на 21 марта 2020 г. Эта закономерность наблюдалась при сравнении бремени COVID-19 в государствах, имеющих сопоставимый уровень социально-экономического развития, но различающихся политикой БЦЖ-иммунизации [6]. Р. Hegarty и соавт. представили сходные эпидемиологические данные по состоянию на 22 [7] и 24 марта 2020 г. [34], рассмотрев феномен тренированного иммунитета как возможный механизм защитного действия БЦЖ против COVID-19.

Примерно в то же время объявили о старте плацебо-контролируемых РКИ БЦЖ как средства неспецифической профилактики новой коронавирусной инфекции у медицинских работников в Нидерландах [9] и Австралии [10]. В Нидерландах в апреле 2020 г. инициировано еще одно исследование защитного потенциала БЦЖ в отношении COVID-19 у лиц старше 60 лет [35]. Столь скорая организация клинических испытаний связана с тем, что их дизайн разрабатывался в контексте профилактики других инфекций еще до пришествия SARS-CoV-2, а пандемия послужила дополнительным импульсом к реализации проектов с частично модифицированными протоколами [36].

12 апреля 2020 г. на сайте ВОЗ опубликована краткая научная сводка, послужившая «холодным душем» для избыточно увлеченных специалистов, уже тогда предлагавших использовать БЦЖ-иммунизацию для снижения заболеваемости и летальности от COVID-19 в группах риска. Опираясь на отсутствие убедительных доказательств эффективности БЦЖ в этом отношении, эксперты ВОЗ призвали воздержаться от применения этой вакцины для профилактики COVID-19 по крайней мере до того, пока не будут получены и проанализированы данные РКИ на эту тему [37].

Вместе с тем весной и летом 2020 г. продолжили выходить в свет эпидемиологические работы, подтверждающие сохранение обратной связи между охватом населения иммунизацией вакциной БЦЖ и заболеваемостью/смертностью от COVID-19 по состоянию на 31 марта [38], 16 апреля [39], 18 мая [40], 29 мая [41] и 17 июля 2020 г. [42].

В настоящее время эпидемиологические исследования на эту тему постепенно теряют информативность в связи с увеличением прослойки естественно иммунизированных лиц, перенесших SARS-CoV-2-инфекцию, что, наряду с различиями в национальной политике противопандемических мероприятий, в большей степени, чем многие другие факторы, будет определять бремя COVID-19 в разных странах.

С. Green и соавт. представили свое видение механизмов влияния БЦЖ-вакцинации детей на частоту выявления COVID-19 и смертность, связанную с этой инфекцией, у взрослых. В результате анализа показателей заболеваемости и летальности в зависимости от государственной политики вакцинации установили ступенчатое увеличение бремени COVID-19 в ряду стран, в которых вакциной БЦЖ иммунизированы: (1) почти все дети → (2) только дети старше 12 лет → (3) лишь немногие лица младше 25 лет. Несмотря на то, что дети реже подвержены манифестным формам новой коронавирусной инфекции, они, по мнению авторов, могут играть роль резервуара SARS-CoV-2 и заражать взрослых, как это происходит при гриппе и других сезонных инфекциях. Поэтому БЦЖ-вакцинация, индуцируя состоя-

ние тренированного иммунитета, первично снижает уровень циркуляции SARS-CoV-2 у детей, что приводит к сокращению риска заболевания COVID-19 и смертности в старших возрастных группах [43].

Заслуживают внимания комментарии L. O'Neill, M. Netea. о перспективах применения БЦЖ как средства неспецифической профилактики COVID-19. Они рассмотрели через призму тренированного иммунитета ранее опубликованные доказательства протективного действия БЦЖ в отношении разных патогенов, включая РСВ, вирус гриппа А и вирус простого герпеса 2-го типа. В свете этих данных вопрос о способности БЦЖ защищать от SARS-CoV-2, по мнению авторов, может иметь положительный ответ. Сформулировано представление об индукторах тренированного иммунитета, включая БЦЖ, как потенциальных средствах повышения популяционного иммунитета во время текущей и, возможно, последующих пандемий в преддверии доступности специфических вакцин [8].

Несмотря на преобладание научных работ, в которых оптимистично оценивается потенциал БЦЖ в предотвращении новой коронавирусной инфекции [44, 45], в свет выходят и более сдержанные и даже критические публикации на эту тему.

M. Riccò и соавт. провели систематический обзор 13 эпидемиологических исследований, обнародованных до 2 мая 2020 г., в которых анализировалась связь между БЦЖ-иммунизацией и заболеваемостью/летальностью от COVID-19, и сочли качество этих работ низким, в связи с чем призвали прекратить «играть» недостаточно убедительными эпидемиологическими данными [46].

В исследовании, проведенном в Израиле, не обнаружили статистически значимых различий в частоте положительных тестов на наличие SARS-CoV-2 между сопоставимыми когортами лиц 1979–1981 годов рождения, вакцинированных БЦЖ в детском возрасте, и рожденных в 1983–1985 гг., не иммунизированных этой вакциной. Авторы сделали вывод, что БЦЖ-вакцинация в детстве не влияет на вероятность заболеть COVID-19 во взрослом состоянии [47].

J. Меена и соавт., анализируя эпидемиологические данные по состоянию на 14 апреля, 19 апреля и 13 мая 2020 г., не нашли существенной связи между охватом населения БЦЖ-вакцинацией и уровнем летальности и смертности от COVID-19. Дополнительные оценки с поправками на возраст, уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, диабет, валовый внутренний продукт на душу населения, число койко-мест на тысячу населения и количество проведенных тестов на 1 млн населения также не позволили обнаружить значимой ассоциации БЦЖ-вакцинации и бремени COVID-19 [48].

Следует подчеркнуть, что скепсис некоторых экспертов в отношении влияния БЦЖ-вакцинации в детстве на восприимчивость к COVID-19 и смертность от этого заболевания в старшем возрасте, как правило, не экстраполируется на потенциальную действенность этой вакцины при ее применении в группах риска как средства сезонной профилактики.

Интерес к неспецифическому защитному действию БЦЖ в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 возрастает. Об этом свидетельствует то, что следом за уже упомянутыми австралийскими и нидерландскими клиническими исследованиями к началу сентября 2020 г. на сайте <https://clinicaltrials.gov> зарегистрированы и уже стартовали несколько других плацебо-контролируемых РКИ БЦЖ как средства защиты от COVID-19 в Нидерландах, Греции, США, Канаде, Бразилии, Южной Африке, Индии и Египте.

Кроме того, анонсирован ряд новых РКИ на эту тему, реализация которых запланирована в ближайшее время в США, Мексике, Колумбии, Египте и Дании [49].

Существует альтернативное объяснение предполагаемого защитного действия БЦЖ в отношении COVID-19 вне концепции тренированного иммунитета. Y. Tomita и соавт. выдвинули гипотезу о том, что БЦЖ может нести Т-клеточные эпитопы, аналогичные таковым у SARS-CoV-2. Они обнаружили, что БЦЖ и новый коронавирус содержат более 40 полностью идентичных 7-аминокислотных последовательностей. Однако в связи с тем, что молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса у человека чаще всего связывают и представляют Т-клеткам нонапептиды, авторы сфокусировали свое внимание на семи сходных 9-аминокислотных последовательностях, различающихся у БЦЖ и SARS-CoV-2 лишь одной аминокислотой. В результате одного из двух предпринятых вариантов компьютерного анализа обнаружили, что шесть из семи сходных нонапептидов обладают умеренной или высокой аффинностью по отношению к множеству распространенных молекул главного комплекса гистосовместимости I класса. Это позволило авторам предположить, что БЦЖ-вакцинация приводит к генерации перекрестно-реактивных Т-клеток против SARS-CoV-2 [50]. Эта альтернативная гипотеза не исключает одновременное формирование под влиянием БЦЖ стойкой сопротивляемости разнообразным инфекционным агентам за счет механизмов тренированного иммунитета.

Заключение

В ходе вековой истории применения БЦЖ установили неспецифическое защитное действие этой вакцины в отношении немикобактериальных, в том числе респираторных вирусных инфекций [51]. Пандемия COVID-19 привела к информационному буму вокруг феномена тренированного иммунитета, с которым связывают предполагаемую способность БЦЖ предотвращать SARS-CoV-2-инфекцию. Раскрытые молекулярные механизмы БЦЖ-индуцированного тренированного иммунитета, включающие агонизм рецепторов NOD2, актуализируют поиск средств неспецифической профилактики COVID-19 и других респираторных инфекций в условиях пандемии среди биологически активных структурных субъединиц пептидогликана клеточных стенок бактерий – МП.

МП давно привлекают внимание как высокоэффективные и безопасные иммуоактивные средства, имеющие высокий и еще не полностью реализованный потенциал клинического применения в рамках основных подходов к иммунотерапии/иммунопрофилактике инфекционных болезней [52, 53].

Вне зависимости от ожидаемых в ближайшем будущем результатов РКИ, в которых оценивается потенциал БЦЖ в защите от COVID-19, сказанное свидетельствует о целесообразности доклинических (на релевантных моделях *in vivo*) и клинических исследований МП как средств предотвращения SARS-CoV-2-инфекции и других респираторных инфекций в группах риска в период пандемии. В первую очередь это относится к NOD2-агонисту ГМДП, эффективность которого в профилактике и комплексном лечении острых и рецидивирующих инфекций дыхательных путей подтверждена в серии клинических испытаний, недавно подверженных систематическому обзору [54].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shann F. Nonspecific effects of vaccines and the reduction of mortality in children. *Clin Ther.* 2013;35(2):109-14. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.01.007
- Netea MG, Quintin J, van der Meer JW. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe.* 2011;9(5):355-61. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.006
- Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, et al. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(43):17537-42. doi: 10.1073/pnas.1202870109
- Cirovic B, de Bree LCJ, Groh L, et al. BCG Vaccination in Humans Elicits Trained Immunity via the Hematopoietic Progenitor Compartment. *Cell Host Microbe.* 2020;28(2):322-34. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.014
- World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 51. 2020. March 11. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10.
- Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced mortality for COVID-19. *medRxiv.* 2020.03.24.20042937. doi: 10.1101/2020.03.24.20042937
- Hegarty PK, Sfakianos JP, Giannarini G, et al. COVID-19 and Bacillus Calmette-Guérin: What is the Link? *Eur Urol Oncol.* 2020;3(3):259-61. doi: 10.1016/j.euo.2020.04.001
- O'Neill LAJ, Netea MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):335-7. doi: 10.1038/s41577-020-0337-y
- Reducing Health Care Workers Absenteeism in Covid-19 Pandemic Through BCG Vaccine (BCG-CORONA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328441>.
- BCG Vaccination to Protect Healthcare Workers Against COVID-19 (BRACE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327206>.
- Windheim M, Lang C, Pegg M, et al. Molecular mechanisms involved in the regulation of cytokine production by muramyl dipeptide. *Biochem J.* 2007;404(Pt 2):179-90. doi: 10.1042/BJ20061704
- Meshcheryakova E, Makarov E, Philpott D, et al. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophylic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine.* 2007;25(23):4515-20. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.04.006
- Dagil YA, Arbatsky NP, Pashenkov MV, et al. The dual NOD1/NOD2 agonism of muropeptides containing a meso-diaminopimelic acid residue. *PLoS ONE.* 2016;11(8):e0160784. doi: 10.1371/journal.pone.0160784
- Пинегин Б.В., Пашенков М.В. Иммуностимуляторы мурамилпептидной природы в лечении и профилактике инфекционно-воспалительных процессов. *Иммунология.* 2019;40(3):65-71 [Pinegin BV, Pashchenkov MV. Immunostimulators of muramylpeptide nature in the treatment and prevention of infectious-inflammatory processes. *Immunologiya.* 2019;40(3):65-71 (In Russ.)]. doi: 10.24411/02064952-2019-13007
- Luca S, Mihaescu T. History of BCG Vaccine. *Maedica (Buchar).* 2013;8(1):53-8.
- Stensballe LG, Nante E, Jensen IP, et al. Acute lower respiratory tract infections and respiratory syncytial virus in infants in Guinea-Bissau: a beneficial effect of BCG vaccination for girls community based case-control study. *Vaccine.* 2005;23(10):1251-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.09.006
- Biering-Sørensen S, Jensen KJ, Monterio I, et al. Rapid Protective Effects of Early BCG on Neonatal Mortality Among Low Birth Weight Boys: Observations From Randomized Trials. *J Infect Dis.* 2018;217(5):759-66. doi: 10.1093/infdis/jix612
- Nemes E, Geldenhuys H, Rozot V, et al. Prevention of M. tuberculosis Infection with H4:IC31 Vaccine or BCG Revaccination. *N Engl J Med.* 2018;379(2):138-49. doi: 10.1056/NEJMoa1714021
- Wardhana, Datau EA, Sultana A, et al. The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccinations for the prevention of acute upper respiratory tract infection in the elderly. *Acta Med Indones.* 2011;43(3):185-90.
- Ohrui T, Nakayama K, Fukushima T, et al. [Prevention of elderly pneumonia by pneumococcal, influenza and BCG vaccinations]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 2005;42(1):34-6. doi: 10.3143/geriatrics.42.34
- Benn CS, Netea MG, Selin LK, Aaby P. A small jab – a big effect: non-specific immunomodulation by vaccines. *Trends Immunol.* 2013;34(9):431-9. doi: 10.1016/j.it.2013.04.004
- Netea MG, Joosten LA, Latz E, et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science.* 2016;352(6284):aaf1098. doi: 10.1126/science.aaf1098
- Dangl JL, Jones JD. Plant pathogens and integrated defence responses to infection. *Nature.* 2001;411(6839):826-33. doi: 10.1038/35081161
- Kurtz J. Specific memory within innate immune systems. *Trends Immunol.* 2005;26(4):186-92. doi: 10.1016/j.it.2005.02.001
- Netea MG. Training innate immunity: the changing concept of immunological memory in innate host defence. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(8):881-4. doi: 10.1111/eci.12132
- Levy O, Netea MG. Innate immune memory: implications for development of pediatric immunomodulatory agents and adjuvanted vaccines. *Pediatr Res.* 2014;75:184-8. doi: 10.1038/pr.2013.214
- Quintin J, Cheng SC, van der Meer JW, Netea MG. Innate immune memory: towards a better understanding of host defense mechanisms. *Curr Opin Immunol.* 2014;29C:1-7. doi: 10.1016/j.coi.2014.02.006
- Kar UK, Joosten LAB. Training the trainable cells of the immune system and beyond. *Nat Immunol.* 2020;21:115-9. doi: 10.1038/s41590-019-0583-y
- Mitroulis I, Ruppova K, Wang B, et al. Modulation of Myelopoiesis Progenitors Is an Integral Component of Trained Immunity. *Cell.* 2018;172(1-2):147-61.e12. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.034
- van der Meer JW, Joosten LA, Riksen N, Netea MG. Trained immunity: A smart way to enhance innate immune defence. *Mol Immunol.* 2015;68(1):40-4. doi: 10.1016/j.molimm.2015.06.019
- Калюжин О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов. *Рос. аллергол. журн.* 2015;12(4):45-51 [Kalyuzhin OV. The trained immunity phenomenon and mechanisms of action of non-specific immunomodifiers. *Russian Journal of Allergy.* 2015;12(4):45-51 (In Russ.)]. doi: 10.36691/RJA444
- Калюжин О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуностимуляторов. *Аллергология и иммунология.* 2016;17(3):186-8 [Kalyuzhin OV. The trained immunity phenomenon and mechanisms of action of non-specific immunostimulants. *Allergologia i immunologiya.* 2016;17(3):186-8. (In Russ.)]. http://isir.ru/files/uploaded/AI_2016_N3_161-22023022017.pdf.
- Kalyuzhin O. The mechanisms of action of non-specific immunostimulants through the prism of the "trained immunity" concept. In: Sepiashvili R, eds. *Allergy, Asthma & Immunophysiology: Innovative Technologies.* Bologna: Filodiritto Proceedings; 2016, p. 373-8. <https://www.filodiritto.com/proceedings>.
- Hegarty P, Kamat A, Zafirakis H, Dinardo A. BCG vaccination may be protective against Covid-19. *Research Gate.* 2020. doi: 10.13140/RG.2.2.35948.10880
- Reducing COVID-19 Related Hospital Admission in Elderly by BCG Vaccination. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04417335>.
- Ten Doesschate T, Moorlag SJCFM, van der Vaart TW, et al. Two Randomized Controlled Trials of Bacillus Calmette-Guérin Vaccination to reduce absenteeism among health care workers and hospital admission by elderly persons during the COVID-19 pandemic: A structured summary of the study protocols for two randomised controlled trials. *Trials.* 2020;21(1):481. doi: 10.1186/s13063-020-04389-w
- WHO. Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19: Scientific brief. [https://www.who.int/publications/i/item/bacille-calmette-guerin-\(bcg\)-vaccination-and-covid-19](https://www.who.int/publications/i/item/bacille-calmette-guerin-(bcg)-vaccination-and-covid-19).
- Gursel M, Gursel I. Is global BCG vaccination-induced trained immunity relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic? *Allergy.* 2020;75(7):1815-9. doi: 10.1111/all.14345.
- Ozdemir C, Kucuksezer UC, Tamay ZU. Is BCG vaccination affecting the spread and severity of COVID-19? *Allergy.* 2020;75(7):1824-7. doi: 10.1111/all.14344

40. Osama El-Gendy A, Saeed H, Ali AMA, et al. Bacillus Calmette-Guérin vaccine, antimalarial, age and gender relation to COVID-19 spread and mortality. *Vaccine*. 2020;38(35):5564-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.06.083
41. Sharma A, Kumar Sharma S, Shi Y, et al. BCG vaccination policy and preventive chloroquine usage: do they have an impact on COVID-19 pandemic? *Cell Death Dis*. 2020;11(7):516. doi: 10.1038/s41419-020-2720-9
42. Urashima M, Otani K, Hasegawa Y, Akutsu T. BCG Vaccination and Mortality of COVID-19 across 173 Countries: An Ecological Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(15):5589. doi: 10.3390/ijerph17155589
43. Green CM, Fanucchi S, Fok ET, et al. COVID-19: A model correlating BCG vaccination to protection from mortality implicates trained immunity. *medRxiv*. 2020.04.10.20060905. doi: 10.1101/2020.04.10.20060905
44. David P, Shoenfeld Y. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) as a Protective Factor for COVID-19? *Isr Med Assoc J*. 2020;8(22):448-9.
45. O'Connor E, Teh J, Kamat AM, Lawrentschuk N. Bacillus Calmette Guérin (BCG) vaccination use in the fight against COVID-19 – what's old is new again? *Future Oncol*. 2020;16(19):1323-5. doi: 10.2217/fon-2020-0381
46. Riccò M, Gualerzi G, Ranzieri S, Bragazzi NL. Stop playing with data: there is no sound evidence that Bacille Calmette-Guérin may avoid SARS-CoV-2 infection (for now). *Acta Biomed*. 2020;91(2):207-13. doi: 10.23750/abm.v91i2.9700
47. Hamiel U, Kozer E, Youngster I. SARS-CoV-2 Rates in BCG-Vaccinated and Unvaccinated Young Adults. *JAMA*. 2020;323(22):2340-1. doi: 10.1001/jama.2020.8189
48. Meena J, Yadav A, Kumar J. BCG Vaccination Policy and Protection Against COVID-19. *Indian J Pediatr*. 2020;87(9):749. doi: 10.1007/s12098-020-03371-3
49. Search of: BCG/Covid19 – List Results – ClinicalTrials.gov. Accessed September 8, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=BCG&cntry=&state=&city=&dist=>
50. Tomita Y, Sato R, Ikeda T, Sakagami T. BCG vaccine may generate cross-reactive T cells against SARS-CoV-2: In silico analyses and a hypothesis. *Vaccine*. 2020;38(41):6352-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.08.045
51. Moorlag SJCFM, Arts RJW, van Crevel R, Netea MG. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(12):1473-8. doi: 10.1016/j.cmi.2019.04.020
52. Караулов А.В., Калюжин О.В. Сфера применения мурамилпептидов в рамках основных подходов к иммунотерапии/иммунопрофилактике инфекционных болезней. Физиология и патология иммунной системы. *Иммунофармакогеномика*. 2013;17(5):3-15 [Karaulov AV, Kalyuzhin OV. Sphere of muramyl dipeptide application within the major approaches to immunotherapy/prophylaxis of infectious diseases. Fiziologiya i patologiya immunoj sistemy. *Immunofarmakogenomika*. 2013;17(5):3-15 (In Russ.)].
53. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013; 85(11):100-8 [Karaulov AV, Kalyuzhin OV. Immunotherapy for infectious diseases: challenges and prospects. *Therapeutic Archive*. 2013;85(11):100-8 (In Russ.)].
54. Буркин А.В., Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Духанин А.С. Глюкозаминилмурамилдипептид в терапии инфекционных заболеваний респираторного тракта. *Вестн. оториноларингологии*. 2019;84(6):118-31 [Burkin AV, Svistushkin VM, Nikiforova GN, Dukhanin AS. Glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of respiratory tract diseases. *Vestn. Otorinolaringologii*. 2019;84(6):118-31 (In Russ.)]. doi: 10.17116/otorino201984061118

Поступила 09.10.2020

Инсулинотерапия – персонализированный подход к управлению гликемией при сахарном диабете

Т.Ю. Демидова, В.В. Титова

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Сахарный диабет (СД) 2-го типа характеризуется хронической гипергликемией и различной степенью инсулинорезистентности и инсулинопении. Достижение целевого гликемического контроля пациентов с СД важно для снижения риска развития поздних осложнений, и многим пациентам с СД 2-го типа для поддержания адекватного гликемического контроля в конечном итоге требуется терапия инсулином. Своевременное назначение инсулина может предотвратить прогрессирование СД, уменьшить развитие осложнений и иметь менее выраженные побочные эффекты. Базальный инсулин является предпочтительным вариантом в большинстве случаев недостижения целевого гликемического контроля. Однако в клинической практике существует значительная терапевтическая инерция как в отношении инициирования инсулинотерапии, так и титрации дозировки базального инсулина. Более длительная продолжительность действия, сниженная вариабельность гликемии и более низкий риск гипогликемии, наблюдаемые при использовании аналогов базального инсулина последнего поколения по сравнению с предыдущим, упрощают титрацию и могут повысить приверженность пациентов лечению.

Ключевые слова: сахарный диабет, базальный инсулин, гликемический контроль, гипогликемия, аналоги инсулина, инсулинотерапия.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Титова В.В. Инсулинотерапия – персонализированный подход к управлению гликемией при сахарном диабете. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 201–206. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200449

Insulin therapy is a personalized approach to glycemic management in diabetes

T.Yu. Demidova, V.V. Titova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Type 2 diabetes is characterized by chronic hyperglycemia and varying degrees of insulin resistance and insulinopenia. Achieving targeted glycemic control in diabetic patients is important to reduce the risk of late complications, and many patients with type 2 diabetes ultimately require insulin therapy to maintain adequate glycemic control. Timely administration of insulin can prevent the progression of diabetes, reduce the development of complications, and have fewer side effects. Basal insulin is the preferred option in most cases when glycemic control is not achieved. However, there is considerable therapeutic inertia in clinical practice, both with respect to initiation of insulin therapy and titration of the basal insulin dose. The longer duration of action, reduced glucose variability and a lower risk of hypoglycemia seen with the latest generation of basal insulin analogs compared to the previous generation simplify titration and may increase patient compliance.

Keywords: diabetes mellitus, basal insulin, glycemic control, hypoglycemia, insulin analogs, insulin therapy.

For citation: Demidova T.Yu., Titova V.V. Insulin therapy is a personalized approach to glycemic management in diabetes. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 201–206. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200449

HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
ВГ – вариабельность гликемии
ПССП – пероральные сахароснижающие препараты
СД – сахарный диабет

СКГ – самоконтроль уровня гликемии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ХЕ – хлебные единицы

Введение

Сахарный диабет (СД) – тяжелое хроническое заболевание, требующее постоянного контроля и наблюдения как со стороны медицинского персонала, так и со стороны самого пациента. Число пациентов с СД постоянно увеличивается, что связано непосредственно с приростом населения, урбанизацией, увеличением распространенности ожирения и малоподвижного образа жизни. По данным Международной диабетической федерации (The International Diabetes Federation – IDF), 463 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет страдают СД во всем мире, а прогнозируемая численность больных к 2030 г. составляет 578 млн, причем прирост ожидается преимущественно за счет пациентов с СД 2-го типа [1]. В связи с недостаточной секрецией инсулина 100% пациентов с СД 1-го типа и, по данным различных источников,

от 30 до 70% пациентов с СД 2-го типа нуждаются в заместительной инсулинотерапии. Несмотря на значительный прогресс современной российской медицины в лечении и ведении пациентов с СД, на практике не всегда удается быстро достичь гликемического контроля, что приводит к неудовлетворительной компенсации СД и развитию серьезных осложнений, существенно снижающих качество жизни пациентов и уменьшающих ее продолжительность.

В Российской Федерации уровень адекватного гликемического контроля колеблется в диапазоне 40–60% [2, 3], что несколько выше, чем в Китае [4], но существенно уступает показателям развитых стран, где уровень удовлетворительного гликемического контроля достигает 70–90% и более [5]. Среди факторов, препятствующих удовлетворительному контролю гликемии у больных СД на территории России, в первую очередь следует отметить субъективные: низ-

кую приверженность терапии со стороны пациентов, недостаточный уровень самоконтроля и ограниченный контроль со стороны врача, приводящий к несвоевременной коррекции терапии. Поздняя обращаемость пациентов с подозрением на СД 2-го типа к специалистам приводит к тому, что первоначальная терапия уже больше направлена на лечение развившихся осложнений и только потом – на компенсацию гипергликемии, что также снижает общие показатели удовлетворенности гликемического контроля в лечении СД по всей стране. На сегодняшний день Минздравом России уделяется большое внимание развитию инновационных технологий, направленных на профилактику, скрининг, раннюю диагностику и лечение СД, что должно в конечном итоге привести к увеличению средней продолжительности жизни пациентов с СД 1 и 2-го типа, снижению количества осложнений, а также улучшить динамику эпидемиологических показателей распространенности данного заболевания [6].

Базальные инсулины как основа терапии СД

Естественное течение СД 2-го типа ассоциируется с прогрессирующей утратой функции β -клеток поджелудочной железы, поэтому в итоге немедикаментозные методы лечения (модификация образа жизни, диета) и пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) оказываются недостаточными для адекватного контроля гликемии. В связи с этим схему лечения приходится постоянно адаптировать, чтобы обеспечить сохранение необходимого контроля показателей метаболизма. Переход на инсулинотерапию при СД 2-го типа с целью компенсации функции β -клеток является логичным терапевтическим подходом для достижения оптимального контроля гликемии [7–9].

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) назначение инсулинотерапии рекомендуется пациентам, которые не достигают или не могут удержать целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на максимально переносимой дозе метформина (также в комбинации с другими ПССП) на протяжении более 3 мес. Также применение инсулина рекомендовано больным с впервые выявленным СД 2-го типа и имеющим выраженные клинические проявления заболевания, и/или уровень $HbA_{1c} \geq 10\%$, и/или уровень глюкозы крови ≥ 300 мг/дл [8]. Российские рекомендации относительно назначения инсулинотерапии пациентам с СД 2-го типа в целом совпадают с американскими, а также предполагают применение инсулина у больных с впервые выявленным СД 2-го типа, имеющих уровень HbA_{1c} выше индивидуального целевого более чем на 2,5% на фоне выраженных клинических проявлений заболевания [10]. Своевременное начало инсулинотерапии обеспечивает лучший гликемический контроль и быстрое исчезновение симптомов гипергликемии, снижает негативные последствия хронической глюкозотоксичности и липотоксичности, уменьшая нагрузку на секреторную функцию β -клеток поджелудочной железы и повышая продолжительность эндогенной секреции инсулина, а также снижает риск развития и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений [7, 11–13].

Подходы к назначению инсулина, выбор режима и времени начала инсулинотерапии при СД 2-го типа не столь од-

нозначны, как при СД 1-го типа. Продолжительность периода от дебюта заболевания до начала инсулинотерапии сильно варьирует и зависит от ряда факторов. Наиболее значимые среди них – это истощение β -клеток и развитие относительной инсулиноопени.

У здоровых людей для поддержания нормогликемии между приемами пищи инсулин секретируется небольшими дозами в базальном режиме, у пациентов с СД данная функция нарушена. Для имитирования базальной секреции инсулина применяют базальные инсулины, которые составляют около 40–50% от суточной дозы. Базальные инсулины являются препаратами выбора для инициации инсулинотерапии, поскольку режим их применения является наиболее простым с точки зрения степени вовлечения пациента в процесс лечения. Для проведения базальной инсулинотерапии на сегодняшний день существует достаточно широкая палитра пролонгированных препаратов – как человеческих, так и аналогов инсулина [7, 8, 11, 14].

Инсулин НПХ – хорошо изученный препарат, который используется в терапии СД уже несколько десятков лет. Его значимым недостатком стал пик действия с опасностью развития эпизодов ночной гипогликемии, а также выраженные колебания при достижении целевых показателей натошак [11, 14].

Современные базальные аналоги инсулина характеризуются наличием замедленной скорости выделения в кровь, имитируя физиологическое выделение инсулина у человека между приемами пищи, благодаря чему продолжительность их действия составляет около 24 ч. Последние базальные инсулины по сравнению с предыдущими поколениями позволяют снизить частоту введения препарата от 3–4 раз в день до одного.

Базальные аналоги инсулина – детемир и гларгин 100 ЕД/мл, разработанные в 2000-х годах, обладают более благоприятным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем и позволяют достигать хороших целевых показателей HbA_{1c} с минимальным риском развития гипогликемии в ночное время по сравнению с инсулином НПХ [15].

Следующее поколение аналогов базальных инсулинов – инсулин гларгин 300 ЕД/мл и деглудек 100 ЕД/мл. На сегодняшний день инсулин гларгин 300 ЕД/мл является одним из самых перспективных препаратов в терапии СД, так как данный препарат обеспечивает предсказуемое и равномерное распределение гипогликемического эффекта в течение суток [16].

Пациенты, получающие инсулин гларгин 300 ЕД/мл, имеют более низкий уровень вариабельности глюкозы и низкий риск развития тяжелой симптоматической и ночной гипогликемии, а также меньшую прибавку массы тела, чем пациенты, находящиеся на терапии инсулином гларгин 100 ЕД/мл [17–19] на фоне сопоставимой с гларгином 100 ЕД/мл эффективности [20].

Для достижения оптимального гликемического контроля и дальнейшего поддержания целей лечения всем пациентам, получающим инсулинотерапию, необходим индивидуальный подбор оптимальной дозы инсулина. В основных руководствах по ведению пациентов с СД рекомендуется проводить титрацию дозы инсулина каждые 3 дня после начала терапии (начиная с 10 ЕД/сут на 0,1–0,2 ЕД/кг/сут) до достижения це-

Контактная информация:

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., проф., зав. каф. эндокринологии лечебного фак-та. Тел.: +7(916)670-02-12; e-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X

Сведения об авторах:

Виктория Викторовна Титова – ассистент. ORCID: 0000-0002-8684-6095

левого уровня глюкозы в плазме крови натошак. Важность качественной и своевременной фазы титрации обусловлена возможностью раннего достижения адекватного гликемического контроля, что в долгосрочной перспективе способствует улучшению показателей гликемии и меньшему риску развития сосудистых осложнений у пациентов с СД. Согласно обобщенным данным нескольких крупных исследований неспособность достичь целевого уровня $HbA_{1c} \leq 7\%$ в течение первых 3 мес терапии связаны с повышенным риском «недостижения» этой цели и через 2 года. Также частота возникновения гипогликемических событий в любое время суток (24 ч) в течение поддерживающего периода ниже у пациентов, которые успешно прошли период титрации и достигли в течение него целевого уровня HbA_{1c} , в сравнении с больными, которым за 12-недельный период не удалось достичь данного уровня (38,2% против 75,4%) [21].

Клинически подтвержденным является факт, что самостоятельная титрация дозы инсулина пациентом как в начале терапии, так и в зависимости от режима питания, изменений массы тела, физической активности и так далее, зачастую превосходит титрацию дозы, проводимую врачом [22], при одинаковой безопасности в отношении развития тяжелой гипогликемии [23].

Больным с СД 2-го типа терапия базальными инсулинами назначается в комбинации с различными ПССП. Назначение базальных инсулинов в комбинации с метформинном на сегодняшний день наиболее распространено и имеет под собой большую клиническую доказательную базу эффективности. Данная тактика лечения приводит к подавлению процесса глюконеогенеза в печени, снижая тем самым базальную гликемию, улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, не увеличивая при этом риск развития лактацидоза. Из дополнительных положительных эффектов комбинированной терапии можно отметить минимизацию риска набора массы тела, уменьшение суточной потребности в инсулине при улучшении метаболического контроля, стабилизацию общего липидного профиля.

Если перечисленные подходы к терапии СД не приносят положительного результата и не позволяют пациенту достичь гликемического контроля, врачом принимается решение об интенсификации инсулинотерапии, в частности путем добавления прандиального инсулина (базисно-болюсная терапия).

Параметры и пути осуществления гликемического контроля

Известно, что у пациентов с СД присутствует высокий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, а также ретинопатии, нефропатии, нейропатии и др. Основными факторами риска являются возраст, длительность заболевания, генетические факторы, гипергликемия. Оценка уровня HbA_{1c} позволяет определить эффективность контроля СД, а также риск развития осложнений [24]. Согласно последним стандартам медицинской помощи пациентам с СД (США, 2020) поддержание целевого значения $HbA_{1c} < 7\%$ (для отдельных групп пациентов – ниже 6,5%) является одним из наиболее эффективных способов профилактики различных микро- и макрососудистых осложнений [25].

Достижение целевых значений $HbA_{1c} < 6,5\%$ статистически значимо связано с более низким риском сердечно-сосудистых событий и смерти и развитием макрососудистых осложнений у пациентов с СД [26].

Достижение и поддержание целевых значений гликемии – одна из первоочередных задач современной диабетологии, и именно поэтому на сегодняшний день большое

внимание уделяется такому показателю, как вариабельность гликемии (ВГ) – колебания уровня глюкозы крови в течение одного дня, а также различия в уровне глюкозы крови в определенное время, но в разные дни. На сегодняшний день доказанным является факт взаимосвязи ВГ с развитием и прогрессированием таких тяжелых осложнений СД, как ретинопатия, нефропатия, кардио- и цереброваскулярные события. По данным ряда исследований, резкие колебания уровня глюкозы в крови в течение суток в равной степени с длительной гипергликемией – основные причины развития макрососудистых осложнений. Для некоторых пациентов уменьшение одной только ВГ, даже без улучшения HbA_{1c} , может улучшить отдаленный прогноз [27].

Наиболее доступным методом осуществления гликемического контроля считается самоконтроль уровня гликемии (СКГ) с применением индивидуального глюкометра. Осуществление регулярного СКГ позволяет оценить препрандиальную и постпрандиальную гликемию в отдельности, выявить ее вариабельность и возможные закономерности в течение определенного периода времени, в том числе тенденции к гипо- или к гипергликемии. Каждый человек, страдающий СД 1 или 2-го типа, должен понимать важность самоконтроля уровня глюкозы и постоянно иметь при себе прибор, предназначенный для этих целей. В современных алгоритмах по лечению СД указано, что частота самоконтроля должна быть персонализирована с учетом вида сахароснижающей терапии, которую получает больной. Пациенты, которые находятся на интенсифицированной схеме инсулинотерапии, должны осуществлять контроль уровня глюкозы крови ежедневно перед основными приемами пищи и через 2 ч после еды, а также перед сном (высокая частота). Во избежание развития ночных гипогликемических эпизодов таким больным рекомендуется также дополнительное измерение в 3:00. Пациентам с СД 2-го типа, находящимся на пероральной терапии, рекомендовано проводить СКГ 2 раза в день 4–7 раз в неделю (средняя частота). Измерение уровня глюкозы крови 1–4 раза в неделю (низкая частота) показано пациентам СД 2-го типа, которые достигли целевых показателей гликемии, а также имеют низкий риск развития гипогликемий.

Благодаря многочисленным исследованиям достоверно установлено, что программы терапевтического ведения, включающие структурированное обучение регулярному СКГ (самостоятельная адаптация дозы инсулина, распорядок дня и режим питания, основанный на системе подсчета хлебных единиц – ХЕ, и др.), приводят к лучшему снижению HbA_{1c} у пациентов с СД по сравнению с программами без самоконтроля или в которых СКГ носит общий подход без индивидуального обучения пациентов СКГ [28–32].

Активно развивающиеся в последние годы технологии непрерывного мониторинга уровня глюкозы дают возможность оценить ВГ, а также такой важнейший показатель, как *time in range* – время нахождения гликемии в пределах целевых значений. При применении устройств для непрерывного мониторинга уровня глюкозы число измерений уровня глюкозы в крови доходит до 288 раз, что в клинической практике помогает лучше понять, каким образом дозы сахароснижающих препаратов, режим питания, физические нагрузки и другие факторы влияют на гликемию и ее вариабельность, что, в свою очередь, позволяет инициировать изменения в терапии пациентов и придерживаться более целенаправленных и индивидуализированных рекомендаций в ведении СД. В первую очередь данный метод диагностики показан пациентам с СД 1-го типа и нестабильным уровнем гликемии [33].

Индивидуальные цели лечения у больных СД 1 и 2-го типа по уровню HbA_{1c} ^{1,2} [10]

Клинические характеристики/ риски	Категории пациентов	Пожилой возраст					
		Молодой возраст	Средний возраст	функцио- нально незави- симые	функционально зависимые		
					без старческой астении и/или деменции	старческая астения и/или деменция	завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний ³ и/или риска тяжелой гипогликемии ⁴		<6,5%	<7,0%	<7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии		<7,0%	<7,5%	<8,0%			

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (< 5 лет) цели лечения могут быть менее строгими.

¹Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.

²Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%.

³Ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

⁴Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, хроническая болезнь почек СЗ-5, деменция.

Индивидуализация инсулинотерапии

На сегодняшний день во всем мире признана необходимость дифференцированного подхода к ведению больных СД, когда приоритетным является решение вопроса не только эффективного, но и максимально безопасного подбора терапии с учетом особенностей пациента. Выбор индивидуальных целей лечения и осуществление гликемического контроля зависят от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия и тяжести сопутствующей патологии или осложнений СД, а также от риска развития тяжелого гипогликемического состояния (**см. таблицу**) [10].

Инсулинотерапия должна начинаться с полной оценки общего состояния пациента, в том числе когнитивных функций, и способности самостоятельного введения препарата и измерения необходимых показателей. Также необходимо обучить пациента навыкам введения инсулина, самоконтролю глюкозы и тактики поведения при гипер- или гипогликемии. Особый контроль терапии СД у пожилых пациентов по сравнению с молодыми необходим в связи с наличием сопутствующей патологии, в том числе множественной, нарушением когнитивных функций, сердечной или почечной недостаточности. Необходимо учитывать изменения функциональных способностей, которые влияют на возможность самостоятельного введения инсулина, контроль уровня глюкозы и риск развития гипогликемии. Особенно важны для пожилых пациентов на инсулинотерапии постоянная связь с лечащим врачом, способность проведения необходимых манипуляций (измерение уровня глюкозы, инъекции инсулина и др.), мониторинг целевых значений и пересмотр режимов терапии при необходимости, поддержка опекунов или социальных служб, а при нарушении когнитивных способностей – организация сестринского или домашнего ухода.

Потребность в инсулине может снижаться в силу замедления его деградации, снижения уровня катехоламинов, ренального глюконеогенеза, изменения нутритивного статуса с гипопротемией, что требует соответствующего снижения дозы. Напротив, повышение потребности в инсулине может возникать вследствие усиления инсулинорезистентности периферических тканей на фоне уремии, интоксикации, а также сопутствующих атерогенной дислипидемии, анемии,

воспалительных заболеваний. Поэтому при назначении инсулинотерапии пациентам с СД необходимо проводить расчет дозы с учетом наличия другой органной патологии и в первую очередь – почечной недостаточности. Пациенты с тяжелым нарушением функции почек требуют особенно пристального контроля, поскольку коррекция дозы для них может потребоваться неоднократно в течение дня. Так, с одной стороны, при проведении адекватного диализа и устранении уремии интоксикации, достижении «сухого веса» и улучшении питания больного потребность в инсулине может повышаться, а с другой стороны, клинически доказанным является факт, что у пациентов на гемодиализе в среднем на 15% снижается суточная потребность в инсулине в день сеанса [34]. Подбор дозы инсулина проводится в день сеанса гемодиализа. Обычно пациентам достаточно уменьшить дозировку инсулина короткого или ультракороткого действия непосредственно перед сеансом, в некоторых случаях возможно полное исключение введения инсулина [35]. Также следует отметить изменения потребности в инсулине у пациентов на перитонеальном диализе (в качестве осмотического агента выступает глюкоза, которая активно всасывается в кровоток). У данных пациентов следует ожидать повышение потребности в инсулине.

У пациентов с нарушением функции почек также особо пристально следует относиться непосредственно к выбору препарата базального инсулина, поскольку нарушение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) влияет на показатели фармакокинетики и фармакодинамики у таких больных. Пациенты с СД и почечной недостаточностью имеют более высокий риск развития гипогликемии по нескольким причинам, включая более низкий клиренс инсулина, нарушение контррегуляции гипогликемии, зачастую пожилой возраст и более длительную продолжительность СД. Так, у пациентов, получающих гларгин 300 ЕД/мл, по сравнению с пациентами, получающими деглудек 100 ЕД/мл, при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² HbA_{1c} снижается в большей степени, в то время как у пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² оба препарата одинаково эффективны [36].

С целью наглядной демонстрации необходимости персонализированного подхода к лечению пациентов с СД ниже приведены клинические примеры подбора инсулинотерапии у пациентов с СД 2-го типа.

Пациент М., мужчина 53 лет, обратился к врачу с жалобами на сухость во рту, жажду, учащенное мочеиспускание, которые беспокоили его в течение 5 мес. За это время пациент похудел на 12 кг при нормальном аппетите. При обследовании выявлена гипергликемия 15,2 ммоль/л. HbA_{1c} – 12,30%.

В клинике с учетом выраженной декомпенсации углеводного обмена назначена базисно-болюсная инсулинотерапия: лизпро по 6 ЕД перед основными приемами пищи, гларгин 300 ЕД/мл 10 ЕД в 22:00, метформин 1000 мг 2 раза в день.

Для оценки особенностей суточного гликемического профиля и коррекции сахароснижающей терапии пациенту проведено непрерывное мониторирование гликемии в течение 4 дней. На представленном графике (рис. 1, см. на цветной вклейке) наблюдается стабильная ночная гликемия в пределах 7–8 ммоль/л, что несколько выше целевых значений. Постприандиальная гипергликемия связана с недостаточной дозой инсулина ультракороткого действия.

Произведена коррекция сахароснижающей терапии: гларгин 300 ЕД/мл титровался до 14 ЕД/сут. При повторном мониторировании (рис. 2, см. на цветной вклейке) отмечена существенная положительная динамика в виде снижения показателей гликемии в ночное время в пределах целевых значений. Постприандиальная гликемия также находится в пределах целевых значений на фоне подобранного углеводного коэффициента и обучения пациента подсчету углеводов по системе ХЕ из расчета: на завтрак 1 ХЕ – 2,5 ЕД, обед 1 ХЕ – 2 ЕД, ужин 1 ХЕ – 2 ЕД.

Пациент К., мужчина, возраст 49 лет, обратился в клинику с жалобами на повышение утренних значений гликемии до 8–9 ммоль/л на фоне нормальной постприандиальной гликемии. СД страдает в течение 7 лет. На старте терапии в течение 3 лет получал препараты сульфаниламочевины (гликлазид МВ 60 мг), в 2014 г. HbA_{1c} – 10,1%. С 2014 г. получал эксенатид, метформин в течение года, на фоне терапии масса тела уменьшилась на 20 кг, HbA_{1c} снизился до 6,2%. С 2015 г. по настоящее время получает саксаглиптин 5 мг, Метформин Лонг 1000 мг, дапаглифлозин 10 мг. HbA_{1c} – 6,7%.

Для определения вариабельности уровня глюкозы крови проведено непрерывное мониторирование гликемии.

В гликемическом профиле (рис. 3, см. на цветной вклейке) обращают на себя внимание стабильные значения гликемии в ночное время несколько выше целевых значений (7,4–9 ммоль/л), а также постприандиальный подъем уровня глюкозы до 10–11 ммоль/л.

Произведена коррекция сахароснижающей терапии: к терапии добавлен базальный инсулин гларгин 300 ЕД/мл в дозировке 8 ЕД/сут. При повторном мониторировании (рис. 4, см. на цветной вклейке) отмечена положительная динамика в виде снижения показателей гликемии в ночное время в пределах 6–7 ммоль/л. Постприандиальная гликемия несколько превышает целевые значения, проводится дальнейшая коррекция терапии.

На фоне титрации дозы гларгина 300 ЕД/мл до 10 ЕД/сут, отмечается снижение уровня ночной гликемии (рис. 5, см. на цветной вклейке) в пределах 5–7 ммоль/л, что соответствует целевым значениям, постприандиальная гликемия на фоне нормализации базальной не превышала 10 ммоль/л.

За время наблюдения оба пациента были успешно обучены алгоритму самостоятельной титрации дозы базального инсулина, предложенному М. Davies в 2005 г. [Davies M, et al. *Diabetes Care*. 2005; 28 (6): 1282–8]. Данный алгоритм хорошо известен в нашей стране, не сложен для самостоятельного использования пациентами на амбулаторном этапе, а также полностью укладывается в приведенные выше указания российских клинических рекомендаций в отношении подбора дозы базального инсулина.

Согласно данному алгоритму, требуется увеличивать дозу базального инсулина на 2 ЕД каждые 3 дня до достижения целевого уровня гликемии, если средний уровень гликемии плазмы натощак за предшествующие 3 дня превысил 5 ммоль/л. Важно, чтобы пациент не проводил увеличения дозы в случае, если были зафиксированы значения гликемии менее 4,0 ммоль/л (рис. 6, см. на цветной вклейке).

Заключение

Важность достижения метаболической компенсации для улучшения качества жизни пациентов с СД, а также для предупреждения развития специфических осложнений с самого начала заболевания требует осознанного подхода к СКГ со стороны самого пациента, а также большого внимания к достижению целевых уровней углеводного обмена и индивидуального подхода к выбору препаратов и тактики лечения со стороны врача. Введение в клиническую практику современных способов контроля гликемии и новых более совершенных аналогов человеческого инсулина позволяет безопасно достичь значимого улучшения компенсации углеводного обмена и длительно поддерживать индивидуальные цели гликемического контроля при существенном снижении суточной вариабельности гликемии. Вместе с тем на сегодняшний день остается множество нерешенных проблем и в первую очередь организационного характера. Непоправимый урон, который наносит СД и его осложнения здоровью человека и обществу в целом, требует направить максимально возможные усилия на разработку и внедрение новых эффективных программ профилактики и активного скрининга с целью раннего выявления СД и его осложнений. Только комплексный подход к данной проблеме и вовлечение пациента в постоянный контроль терапии являются залогом успешного лечения и сохранения качества жизни больных.

Конфликт интересов. Редакционная поддержка и помощь в написании статьи была предоставлена ООО «Лиганд ресерч» при финансовой поддержке компании «Санофи».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Калашникова М.Ф. и др. Динамика основных эпидемиологических показателей у пациентов с сахарным диабетом, проживающих в Москве (2013–2018). Сахарный диабет. 2020;23(2):113–24 [Antsiferov MB, Demidov NA, Kalashnikova MF, et al. The dynamics of the main epidemiological indicators among living in Moscow patients with diabetes mellitus (2013–2018). *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):113–24 (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm11374
2. Мельникова О.Г. и др. Достижение индивидуальных целевых показателей гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2 типа на инсулинотерапии в рамках структурированной программы длительного наблюдения. 2018; с. 430–1 [Mel'nikova OG, et al. Dostizhenie individual'nyh celevykh pokazateley glikemicheskogo kontrolja u bol'nyh saharnym diabetom 2 tipa na insulinoterapii v ramkah strukturirovannoј programmy dlitel'nogo nabljudenija. 2018; p. 430–1 (In Russ.)].

3. Bikbov M, Fayzrahmanov R, Kazakbaeva G, et al. Prevalence, awareness and control of diabetes in Russia: The Ural Eye and Medical Study on adults aged 40+ years. *PLOS ONE*. 2019;14(4):e0215636. doi: 10.1371/journal.pone.0215636
4. Dong Q, Huang J, Liu S, et al. A survey on glycemic control rate of type 2 diabetes mellitus with different therapies and patients' satisfaction in China. *Patient Preference Adherence*. 2019;13:1303-10. doi: 10.2147/ppa.s198908
5. Andreozzi F, Candido R, Corrao S, et al. Clinical inertia is the enemy of therapeutic success in the management of diabetes and its complications: a narrative literature review. *Diabetol Metab Syndrome*. 2020;12(1). doi: 10.1186/s13098-020-00559-7
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1) [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(1):13-41 (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm8664
7. Berard L, Antonishyn N, Arcudi K, et al. Insulin Matters: A Practical Approach to Basal Insulin Management in Type 2 Diabetes. *Diabetes Therapy*. 2018;9(2):501-19. doi: 10.1007/s13300-018-0375-7
8. Davies M, D'Alessio D, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461-98. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5
9. Hanefeld M, Fleischmann H, Siegmund T, Seufert J. Rationale for Timely Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Within the Framework of Individualised Treatment: 2020 Update. *Diabetes Therapy*. 2020;11(8):1645-66. doi: 10.1007/s13300-020-00855-5
10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова и др. 9-й выпуск (дополненный). М., 2019 [Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 9th edition. Moscow, 2019 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM221S1
11. Калягин А.Н. и др. Актуальные возможности фармакотерапии сахарного диабета 2 типа. *Альманах сестринского дела*. 2018;11(1) [Kalyagin AN, et al. Current opportunities of pharmacotherapy diabetes type 2. *Almanac of Nursing*. 2018;11(1) (In Russ.)].
12. Mashitisho M, Mashitisho B. Early insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol, Metab Diabetes South Africa*. 2016;21(1):13-5. doi: 10.1080/16089677.2016.1160539
13. Polonsky WH, et al. Initiating insulin: How to help people with type 2 diabetes start and continue insulin successfully. *Int J Clin Pract*. 2017;71(8).
14. Генделека Г.Ф., Генделека А.Н. Инсулиноterapia сахарного диабета второго типа. Междунар. эндокринологический журн. 2020;16(1):63-8 [Gendeleka GF, Gendeleka AN. Insulin therapy of type 2 diabetes mellitus. *International journal of endocrinology*. 2020;16(1):63-8 (In Russ.)]. doi: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199130
15. Ji L, Zhang P, Zhu D, et al. Comparative effectiveness and safety of different basal insulins in a real-world setting. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(8):1116-26. doi: 10.1111/dom.12920
16. Becker RHA, Nowotny I, Teichert L, et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17(3):261-7. doi: 10.1111/dom.12416
17. Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, et al. New Insulin Glargine 300 units{middle dot}mL-1 Provides a More Even Activity Profile and Prolonged Glycemic Control at Steady State Compared With Insulin Glargine 100 units{middle dot}mL-1. *Diabetes Care*. 2014. doi: 10.2337/dc14-0006
18. Ritzel R, Harris SB, Baron H, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL Versus 100 Units/mL in Older People With Type 2 Diabetes: Results From the SENIOR Study. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1672-80. doi: 10.2337/dc18-0168
19. Vargas-Uricoechea H. Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 U/mL versus 100 U/mL in Diabetes Mellitus: A Comprehensive Review of the Literature. *J Diabetes Res*. 2018; p. 1-28. doi: 10.1155/2018/2052101
20. Yale J-F, Aroda VR, Charbonnel B, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia risk with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL: A patient-level meta-analysis examining older and younger adults with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2020;46(2):110-8. doi: 10.1016/j.diabet.2018.10.002
21. Khunti K, Giorgino F, Berard L, et al. The importance of the initial period of basal insulin titration in people with diabetes. *Diabetes, Obesity And Metabolism*. 2020;22(5):722-33. doi: 10.1111/dom.13946
22. Russell-Jones D, Dauchy A, Delgado E, et al. Take Control: A randomized trial evaluating the efficacy and safety of self- versus physician-managed titration of insulin glargine 300 U/mL in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2019;21(7):1615-24. doi: 10.1111/dom.13697
23. Yale J, Berard L, Groleau M, et al. TITRATION: A Randomized Study to Assess 2 Treatment Algorithms with New Insulin Glargine 300 units/mL. *Canad J Diabetes*. 2017;41(5):478-84. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.06.007
24. Yazdanpanah S, Rabiee M, Tahriri M, et al. Evaluation of glycated albumin (GA) and GA/HbA1c ratio for diagnosis of diabetes and glycemic control: A comprehensive review. *Critical Rev Clin Lab Sci*. 2017;54(4):219-32. doi: 10.1080/10408363.2017.129968425
25. Standards of Medical Care in Diabetes – 2020 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*. 2019;38(1):10-38. doi: 10.2337/cd20-as01
26. Laiteerapong N, Ham S, Huang E, Karter A. Response to Comment on Laiteerapong et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019;42:416-26. doi: 10.2337/dci18-0036
27. Sun B, He F, Gao Y, et al. Prognostic impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of major adverse cardiovascular outcomes and hypoglycemia in patients with different glycemic control and type 2 diabetes. *Endocrine*. 2019;64(3):536-43. doi: 10.1007/s12020-019-01893-1
28. Hawkes C, Willi S, Murphy K. A structured 1-year education program for children with newly diagnosed type 1 diabetes improves early glycemic control. *Pediatric Diabetes*. 2019;20(4):460-7. doi: 10.1111/pedi.12849
29. Kisokanth G, Indrakumar J, Prathapan S, et al. A preliminary study on diabetes self-management education and glycemic control among patients with diabetes mellitus. *J Nurs Educat Pract*. 2019;9(9):98. doi:10.5430/jnep.v9n9p98
30. Mohammed ER, Ahmed NM, Elkhaliq EFA. Effectiveness of structured teaching program on improvement of diabetic patient's health information, treatment adherence and glycemic control. *Int J Nurs Diact*. 2020;10(5):1-14. doi: 10.15520/ijnd.v10i05.2904
31. Pacheco A, Sande-Lee S, Sandoval R, et al. Effects of a structured education program on glycemic control in type 1 diabetes. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(6):534-41. doi: 10.1590/2359-3997000000278
32. Bala C, Rusu A, Moise M, Roman G. The Impact of Structured Diabetes Education on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes at Initiation of Basal Insulin – The Basal-EDUC-RO Study: A Randomized Prospective Study. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2019;26(2):185-98. doi: 10.2478/rjndm-2019-0020
33. Clarke WL, Kovatchev B. Chapter 8 – Accuracy of CGM systems. Glucose Monitoring Devices. Ed. by C. Fabris, B. Kovatchev. Academic Press, 2020; p. 159-71.
34. Sobngwi E, Enoru S, Ashuntantang G, et al. Day-to-Day Variation of Insulin Requirements of Patients With Type 2 Diabetes and End-Stage Renal Disease Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1409-12. doi: 10.2337/dc09-2176
35. Singhsakul A, Supasynhd O, Satirapoj B. Effectiveness of Dose Adjustment of Insulin in Type 2 Diabetes among Hemodialysis Patients with End-Stage Renal Disease: A Randomized Crossover Study. *J Diabetes Res*. 2019;1-5. doi: 10.1155/2019/6923543
36. Haluzik M, Cheng A, Müller-Wieland D, et al. Differential glycaemic control with basal insulin glargine 300 U/mL versus degludec 100 U/mL according to kidney function in type 2 diabetes: A subanalysis from the BRIGHT trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(8):1369-77. doi: 10.1111/dom.14043

Поступила 05.10.2020

Диагностика тромботической тромбоцитопенической пурпуры

Г.М. Галстян, Е.Е. Клебанова

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

Аннотация

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – редкое угрожающее жизни заболевание, характеризующееся микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией потребления и органной дисфункцией. В основе патофизиологии ТТП лежит дефицит металлопротеиназы ADAMTS13, расщепляющей фактор фон Виллебранда. Предположительный диагноз ТТП устанавливают на основании выявления микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении, поражения различных органов. Диагноз ТТП подтверждается обнаружением активности ADAMTS13 в плазме менее 10%. Образцы плазмы на исследование активности ADAMTS13 должны быть взяты до начала трансфузий плазмы либо плазмообмена. При выявлении низкой активности ADAMTS13 необходимо обследовать на наличие ингибитора ADAMTS13 иммуноферментным методом либо с помощью теста смешивания. Анти-ADAMTS13-антитела, относящиеся к иммуноглобулинам класса G, не всегда обладают ингибирующим действием. Ингибирующее действие анти-ADAMTS13-антител подтверждается в тесте смешивания. Впервые выявленные пациенты с ТТП должны быть обследованы на наличие мутаций гена ADAMTS13.

Ключевые слова: металлопротеиназа ADAMTS13, фактор фон Виллебранда, ингибитор, мутации гена ADAMTS13, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

Для цитирования: Галстян Г.М., Клебанова Е.Е. Диагностика тромботической тромбоцитопенической пурпуры. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 207–217. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200508

Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura

G.M. Galstyan, E.E. Klebanova

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare, life-threatening disease, characterised by microangiopathic hemolytic anaemia, consumption thrombocytopenia, and organ dysfunction. The pathogenesis of TTP is attributed to the deficiency in the activity of the metalloproteinase ADAMTS13, specific von Willebrand factor cleaving protease. TTP is suspected when detecting microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, damage to various organs. Diagnosis of TTP is confirmed by the detection of ADAMTS13 activity in plasma less than 10%. Plasma samples for the study of ADAMTS13 activity should be taken before the start of plasma transfusions or plasma exchange. In patients with severe ADAMTS-13 deficiency autoantibodies anti-ADAMTS13 and inhibitor ADAMTS13 should be investigated. Anti-ADAMTS13 antibodies belonging to IgG not always have inhibitory effects. The inhibitory effect of anti-ADAMTS13 antibodies is confirmed by mixing test. All patients with the first established diagnosis of TTP should be examined for mutations of the ADAMTS13 gene.

Keywords: metalloproteinase ADAMTS13, von Willebrand factor, inhibitor, mutations of the ADAMTS13 gene, Thrombotic thrombocytopenic purpura.

For citation: Galstyan G.M., Klebanova E.E. Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 207–217. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200508

ГУС – гемолитико-уремический синдром

ИФА – иммуноферментный анализ

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

СКВ – системная красная волчанка

ТМА – тромботическая микроангиопатия

ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ЭДТА – этилендиаминтетраацетат

ЭЭГ – электроэнцефалография

ADAMTS13 (A Disintegrin and Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats, member 13) – металлопротеиназа, принадлежащая к семейству пептидазных белков ADAM

Dnp – 2,4-динитрофенильная группа

FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) – флуоресцентный (ферстеровский) резонансный перенос энергии

GST (Glutathione S-transferase) – глутатион S-трансфераза

Ig – иммуноглобулин

Nma – 2-(N-метил-амино) бензольная группа

SDS – додецилсульфат натрия

TLR-9 (toll-like receptor 9) – толл-подобный рецептор

vWF (von Willebrand factor) – фактор фон Виллебранда

В основе патогенеза тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) лежит отсутствие или недостаточная активность металлопротеиназы ADAMTS13 (A Disintegrin and Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats, member 13) – плазменного белка, регулирующего взаимодействие тромбоцитов с фактором фон Виллебранда (von Willebrand factor – vWF). ADAMTS13 – это металлопротеиназа, принадлежащая к семейству пептидазных белков ADAM (A Disintegrin And Metalloproteinase). Металлопротеиназа ADAMTS13 выделена в 1996 г., а клонирована и идентифицирована как ADAMTS13 в 2001 г. Ген ADAMTS13 локали-

зуется на длинном плече хромосомы 9 в локусе 9q34, занимает 37 kb и содержит 29 экзонов [1]. Синтез ADAMTS13 происходит в звездчатых клетках печени, надпочечниках, подцитах и почечных тубулярных эпителиальных клетках, а также в тромбоцитах и эндотелиальных клетках.

N-концевая область ADAMTS13 содержит металлопротеиназный и дезинтегрин-подобный домены, фрагмент тромбоспондина 1 типа, Cys-богатый и спейсерный домены [2]. С-концевой фрагмент ADAMTS13 содержит 7 дополнительных повторов тромбоспондина 1-го типа (T2–T8) и два CUB-домена (рис. 1, см. на цветной вклейке).

Плазменная концентрация ADAMTS13 в норме колеблется 0,7 до 1,4 мкг/мл, период полужизни ADAMTS13 – около 2–3 дней [2]. Биологическая роль ADAMTS13 заключается в отщеплении фрагментов от мультимерной молекулы vWF для регулирования чрезмерной его активности.

С-концевой фрагмент ADAMTS13, состоящий из повторов тромбоспондина 1 типа и CUB-доменов, связывается с глобулярной формой vWF. Тромбоспондин 1 типа и CUB-домены специфично распознают vWF в циркуляции и связываются с эпитопом D4-СК фрагмента vWF. С-концевые повторы тромбоспондина 1 типа ADAMTS13 взаимодействуют с поверхностным рецептором CD36 эндотелиальных клеток. Такое взаимодействие может усиливать протеолитическое расщепление сверхкрупных мультимеров vWF в месте его высвобождения [3]. Повторы тромбоспондина 1 типа ADAMTS13 содержат свободные тиолы, которые реагируют со свободными тиолами на поверхности сверхкрупных мультимеров vWF, подвергнутых воздействию силы сдвига жидкости. Это препятствует образованию дисульфидных связей между двумя мультимерами vWF в условиях высокого напряжения сдвига жидкости, ослабляя тем самым опосредованную vWF адгезию и агрегацию тромбоцитов [3]. Таким образом, повторы 2–8 тромбоспондина 1 типа и CUB-домены влияют на протеолиз vWF [4, 5].

Н-концевой фрагмент ADAMTS13 необходим для протеолиза Tyr1605-Met1606 связи в A2-домене vWF. Находящийся на N-концевом фрагменте металлопротеиназный домен ADAMTS13 сам по себе не имеет вовсе или обладает незначительной протеолитической активностью в отношении vWF. Однако в совокупности дезинтегрин-подобный домен – Dis и металлопротеиназный домен – Met (рис. 2, см. на цветной вклейке) составляют единую функциональную единицу [3], повышающую способность ADAMTS13 расщеплять vWF. Богатый цистеином домен (CysR) и спейсерный домен (Spa) участвуют в распознавании vWF. Первый повтор тромбоспондина 1 типа ADAMTS13 связывается непосредственно с регионом, состоящим из 73 аминокислотных остатков vWF, обозначаемым как VWF73 [2, 6].

Важную роль в функционировании ADAMTS13 играют конформационные изменения. Взаимодействие CUB-доменов и спейсерного домена приводит к образованию закрытой конформации ADAMTS (см. рис. 2), препятствующей контакту спейсерного экзосайта протеиназы с комплементарным участком связывания на A2-домене vWF [4]. Закрытой конформацией можно объяснить низкую иммуногенность металлопротеиназы ADAMTS13, вводимой со свежезамороженной плазмой больным врожденной формой ТТП [3]. При конформационной активации ADAMTS13, которая происходит при повышенном содержании vWF, взаимодействие CUB-доменов и спейсерного домена нарушается под действием С-концевого домена vWF [4]. Открытая конформация ADAMTS13 выявляется при обострении ТТП, а закрытая – при ремиссии заболевания [7]. Активация ADAMTS13 с переходом в открытую конформацию выявляет скрытый (внутренний) эпитоп в спейсерном домене и обнажает аутоантигенное ядро для ингибитора ADAMTS13 при приобретенной ТТП [4]. Большинство больных приобретенной ТТП имеют антитела против спейсерного домена ADAMTS13 [8].

vWF в виде сверхкрупных молекул содержится в тельцах Вайбеля–Паладе эндотелиальных клеток, в тромбоцитах.

vWF выделяется клетками в области сосудистого повреждения и оказывает протромботический эффект, усиливая адгезию и агрегацию тромбоцитов на поверхности эндотелиальных клеток. Наибольший протромботический эффект оказывают сверхкрупные мультимеры молекулы vWF, связывающиеся с GP1b-рецепторами тромбоцитов, в норме их в циркуляции не обнаруживают, поскольку сразу после секреции vWF связывается с ADAMTS13, который присоединяется к его A2-домену и расщепляет мультимеры vWF на малые молекулы. Дефицит ADAMTS13 возникает вследствие недостаточного его синтеза, нарушения протеолитической активности или повышенной деградации. В результате низкой активности ADAMTS13 мультимеры vWF не расщепляются. Мультимеры vWF, секретируемые эндотелиальными клетками, связываются с тромбоцитами даже при низком напряжении сдвига, формируя агрегаты, которые окклюдзируют артериолы по току крови. Агрегаты, состоящие из тромбоцитов и vWF, формируются также прямо в резистентных сосудах, в которых имеется высокое напряжение сдвига. Потребление тромбоцитов в агрегаты приводит к тромбоцитопении, достаточно потребиться 10–20 мл циркулирующих тромбоцитов, чтобы появилась тромбоцитопения [9].

Тромбы при ТТП вызывают частичную окклюзию сосудов, позволяя эритроцитам проскальзывать мимо них [10]. Эритроциты, перемещаясь по ригидным окклюзированным сосудам, подвергаются разрушению, что приводит к механическому гемолизу и появлению шистоцитов. Кроме того, мультимеры vWF сами по себе способствуют образованию шистоцитов. Напряжение сдвига жидкости ведет к латеральному взаимодействию мультимеров vWF, что приводит к образованию волокон. ADAMTS13 расщепляет данные связи, при дефиците ADAMTS13 эти волокна перекрывают просвет сосудов, и, проходя через них, эритроциты фрагментируются, образуя шистоциты [11].

Образующиеся при ТТП тромбы состоят из тромбоцитов и vWF, в них содержится небольшое количество фибрина, поскольку в процессе тромбообразования при ТТП не происходит активации свертывания и отложения фибрина [9]. Тромбы при ТТП возникают во всех тканях, но редко образуются в легких и печени, поскольку циркуляция крови в этих органах происходит в условиях низкого напряжения сдвига, недостаточного для усиления связывания vWF с тромбоцитами. Повреждения наблюдаются часто в таких органах, как сердце, поджелудочная железа, почки, мозг, где больше кровотока, выше напряжение сдвига, однако в этих органах, как правило, формируются относительно небольшие зоны некрозов [12]. Это свидетельствует о том, что повреждения при ТТП персистируют недолго и этого времени недостаточно для формирования некрозов. Транзиторной окклюзией объясняется и перемежающаяся неврологическая симптоматика, часто возникающая у больных ТТП.

Клинические проявления ТТП возникают при уменьшении плазменной активности ADAMTS13 < 10%. Однако у некоторых больных, даже в состоянии гематологической ремиссии, может не быть клинических проявлений заболевания, несмотря на активность ADAMTS13 < 10%. Подобный феномен регистрируется прежде всего при врожденной форме ТТП, причиной которой является мутация гена ADAMTS13, но даже при наличии мутации нередко необхо-

Сведения об авторах:

Клебанова Елизавета Евгеньевна – врач отделения реанимации и интенсивной терапии. ORCID: 0000-0002-8141-9422

Контактная информация:

Галстян Геннадий Мартинович – д.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии. Тел.: +7(495)612-48-59; e-mail: gengalst@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8818-8949

дим триггер, провоцирующий возникновение заболевания. При иммуноопосредованной форме ТТП в большинстве случаев находят провоцирующие факторы.

Системная красная волчанка (СКВ) может явиться причиной возникновения приобретенной формы ТТП. У части больных СКВ течение заболевания осложняется ТТП и, наоборот, у больных с ТТП могут возникнуть нарушения, характерные для СКВ. Частота аутоиммунных нарушений, выявляемых у больных ТТП, среди которых СКВ, синдром Шегрена, аутоиммунный тиреоидит, синдром Рейно, антифосфолипидный синдром, псориаз и другие, составляет 21,5% [13].

Алкоголь стал триггером появления первых симптомов ТТП в 10% случаев у больных врожденной формой ТТП [14].

Беременность – один из наиболее частых триггеров ТТП. При беременности даже в физиологических условиях происходят повышенное высвобождение vWF и уменьшение активности ADAMTS13. Даже у здоровых беременных женщин активность ADAMTS13 к концу срока гестации уменьшается, составляя 29–87% (в среднем 68%) к 36–40-й неделе гестации, 22–89% (в среднем 52%) в раннем послеродовом периоде [15, 16]. Подобные изменения при наличии предрасположенности, в частности мутации гена *ADAMTS13*, способствуют появлению клинических проявлений ТТП [17]. В 10 (24%) из 42 случаев ТТП у беременных установлена врожденная форма заболевания [18].

Воспаление, инфекция, травма, хирургическое вмешательство также являются триггерами ТТП. Воспаление способствует эндотелиальному повреждению и секреции vWF [9]. Инфекция, преимущественно грамотрицательной этиологии, выявлена у 41% больных ТТП [19]. Описаны случаи развития ТТП с продукцией антител к ADAMTS13, вызванные *Acinetobacter baumannii* [20], вирусной инфекцией (вирусом гепатита С, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса) [21], грамположительной флорой [19, 21]. Инфекция приводит к активации толл-подобных рецепторов (toll-like receptor 9 – TLR-9), распознающих ДНК бактерий и вирусов и активирующих иммунный ответ, в том числе продукцию воспалительных цитокинов. Генотипы TLR-9 +2848 G и TLR-9 +1174 A (функциональный полиморфизм TLR-9) чаще выявляются у больных ТТП, чем у здоровых лиц [19]. Воспаление также приводит к окислительному стрессу, который усиливает адгезию тромбоцитов, модифицируя vWF и ADAMTS13 [9].

Эпидемиология ТТП

В США ежегодно выявляется 3,1 случая ТТП на 1 млн населения, а с учетом больных в ремиссии инцидентность составляет 19 случаев на 1 млн населения [22]. Во Франции распространенность ТТП – 13 человек на 1 млн населения [23]. Соотношение «мужчины:женщины» – 1:2, пик заболеваемости – младше 50 лет (медиана возраста – 43 года) [23, 24]. Врожденная форма ТТП выявляется в 2,7% случаев, приобретенная форма – в 97,3% [23]. В Российской Федерации данные о заболеваемости ТТП отсутствуют.

Классификация ТТП

ТТП подразделяется на врожденную формы (синдром Апшоу–Шульмана) и иммуноопосредованную (рис. 3).

Врожденная форма ТТП, или синдром Апшоу–Шульмана, – это генетически детерминированное аутосомно-рецессивное заболевание, при котором «дефектный» ген *ADAMTS13* унаследован от обоих родителей, но не содер-

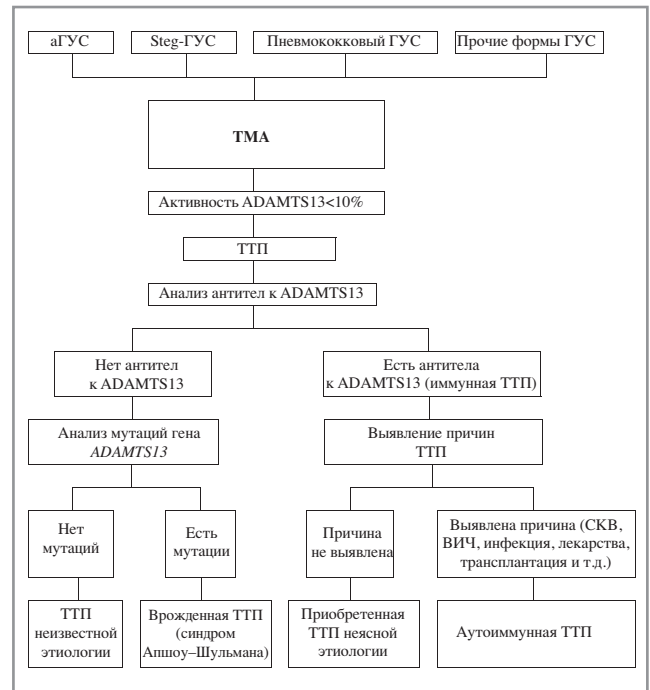


Рис. 3. Классификация ТТП [55].

жится в половых хромосомах [1]. Врожденная форма ТТП обычно манифестирует в неонатальном периоде тромбоцитопенией и анемией, желтухой. После обменных переливов крови, трансфузий плазмы ремиссия может быть достигнута на длительный срок, а рецидивы заболевания провоцируются вакцинацией, инфекцией, хирургическими вмешательствами и т.д. Встречается хроническая рецидивирующая форма заболевания, при которой рецидивы возникают каждые 3–4 нед. У некоторых пациентов синдром Апшоу–Шульмана манифестирует впервые только во взрослом возрасте после воздействия различных триггеров, прежде всего – беременности. По данным японских авторов [25], из 43 пациентов с врожденной формой ТТП в 58% случаев заболевание манифестировало в детском возрасте, в 35% – в возрасте от 15 до 45 лет и в 7% – возрасте от 51 до 63 лет. У 9 (36%) из 25 пациентов с синдромом Апшоу–Шульмана женского пола диагноз установлен впервые только во время беременности [25]. По данным Французского референсного центра тромботической микроангиопатии (ТМА) [23] за период с 1999 по 2013 гг., из 772 пациентов с ТТП, манифестировавшей во взрослом возрасте, врожденная форма заболевания диагностирована у 21 (2,7%) пациента. На фенотип синдрома Апшоу–Шульмана влияет резидуальная плазменная активность ADAMTS13: выявление активности в плазме ADAMTS13 менее 2,74% позволяет выделить пациентов, у которых высок риск возникновения клинических симптомов ТТП в возрасте до 18 лет, а при активности менее 1,61% – пациентов с частыми, более 1 раза в год, рецидивами [26].

При синдроме Апшоу–Шульмана чаще всего выявляют миссенс-мутации, реже нонсенс-мутации, вставки или делеции нуклеотидов, мутации сплайсинга. Некоторые мутации могут приводить к нарушению секреции ADAMTS13, в этом случае будут наблюдаться как низкая плазменная активность ADAMTS13, так и низкая концентрация антигена ADAMTS13 в крови. При других мутациях секреция ADAMTS13 не нарушена, но секретируемый фермент обладает низкой протеиназной активностью, в этих случаях низ-

кая плазменная активность ADAMTS13 будет сочетаться с нормальной или незначительно сниженной концентрацией антигена ADAMTS13 [27]. В международном регистре врожденной формы ТТП на конец 2017 г. содержалась информация о 123 больных, из Европы (55 человек), Азии (52 человека, из них 47 – из Японии), Америки (14 человек) и Африки (2 человека). Среди 98 выявленных различных мутаций гена ADAMTS13 в 245 аллелях верифицированы 67 миссенс-мутаций, 12 нонсенс-мутаций, 21 frameshift-мутация (инсерция или делеция одного или нескольких нуклеотидов, приводящая к сдвигу белковой рамки считывания) и 8 мутаций сайта сплайсинга. Наиболее частые мутации гена ADAMTS13 с.4143_4144dupA (на 60/246 аллелей).

Выявлено большее число носителей ADAMTS13 с.4143_4144dupA в компаунд-гетерозиготном, чем гомозиготном состоянии, у которых заболевание дебютировало в возрасте до 3 мес (50% против 37%), несмотря на то, что активность ADAMTS13 <1% наблюдалась у 18 из 20 гомозиготных носителей мутации и только у 8 из 14 компаундов [14]. Эту мутацию наиболее часто обнаруживали у жителей северной Европы и Норвегии, распространенность в этих регионах в популяции 0,04–0,33% [28].

Мутация 3178C>T (p.Arg1060Trp) [13/245 аллелей] в TSP7-доме приводит к нарушению секреции ADAMTS13. Частота ее встречаемости в Европе, Северной Америке и Турции составляет около 1% [18, 28, 29]. Эта мутация выявляется у 80% во французской когорте и 74% в английской когорте пациентов с синдромом Апшоу–Шульмана и ассоциируется с активностью ADAMTS13 от 3 до 6% у компаундов и 5–12% – у гомозиготных носителей мутации [26]. Замена p.Arg1060Trp во всех проанализированных случаях сочеталась с полиморфными вариантами p.Arg77Trp и p.Ala1033Thr, что свидетельствует о ее монофилетическом происхождении [29, 30].

Несколько неожиданные результаты получены в работе, посвященной направленному поиску этой мутации у больных с поздним проявлением ТТП [30]. Она выявлена у 6 (11%) из 53 пациентов, в одном случае в гомозиготном состоянии и в остальных случаях – в гетерозиготном. При полном анализе гена ADAMTS13 у гетерозиготных носителей R1060W никаких других очевидных мутаций не найдено, но у 3 из них выявлены антитела, специфичные к ADAMTS13, что может объяснить проявление болезни. Предполагается, что эта мутация сама по себе не приводит к клиническим проявлениями ТТП, и заболевание клинически манифестирует при воздействии каких-либо других триггерных факторов. Эти факторы могут иметь как негенетическую природу (беременность, инфекция), так и генетическую, например сочетание мутантного аллеля гена ADAMTS13 с его «нормальным» аллелем, несущим функциональные полиморфизмы Q448E и P618A [31].

Еще одна мажорная мутация с.577C>T или Arg193Trp (11/246 аллелей) выявлена как в европейской, так и в японской и китайской популяциях и остается одной из наиболее распространенных в Азии [14, 32].

Из других мутаций отмечают замену остатка триптофана (Trp³⁹⁰) на аланин Trp390Ala (W390A) в ключевом мотиве ³⁸⁷TrpXXTrp³⁹⁰ ADAMTS13, снижающую секрецию белка, его аффинность к vWF и протеиназную активность [33].

Синдром Апшоу–Шульмана следует заподозрить у пациента с клиническими проявлениями ТМА, у которого не определяется или очень низкая активность ADAMTS13, не выявляются ингибирующие ADAMTS13 антитела, диагноз установлен в детском возрасте, либо заболевание дебютировало у женщины во время первой беременности [34].

Иммуноопосредованная ТТП – это приобретенная форма ТТП, в основе патогенеза которой лежит появление антител к ADAMTS13. Различают первичную и вторичную иммуноопосредованную ТТП. Первичная иммуноопосредованная ТТП – приобретенная форма ТТП, при которой не находят заболеваний или причин, вызвавших образование аутоантител анти-ADAMTS13. Вторичная иммуноопосредованная ТТП – приобретенная форма ТТП, при которой не выявляются заболевания (СКВ, ВИЧ, инфекция и др.) или причины (беременность, препараты и др.), приведшие к образованию антител анти-ADAMTS13 (см. рис. 3).

Клинические проявления ТТП

Клиническая картина ТТП характеризуется острым началом в виде различных симптомов и синдромов, составляющих классическую пентаду, описанную в 1966 г. E. Amorosì и J. Ultman [35]: лихорадка, тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия, почечная дисфункция, неврологические нарушения [36]. Однако все эти признаки в совокупности встречаются лишь у 7% пациентов.

Лихорадка регистрируется у 28% пациентов при обострении заболевания, температура тела поднимается выше 37,5°C, не связана с инфекцией [24].

Тромбоцитопения при обострении заболевания является у всех пациентов, носит неиммунный характер и обусловлена потреблением тромбоцитов. Тромбоцитопения, как правило, выражена ($10 \times 10^9/\text{л}$ – $30 \times 10^9/\text{л}$), менее выраженная тромбоцитопения ($>30 \times 10^9/\text{л}$) характерна для других форм ТМА [22, 23, 37]. Клинически тромбоцитопения проявляется геморрагическим синдромом у 46% пациентов в виде носовых кровотечений, синяков, петехий, десневых кровотечений, гематурии, меноррагий, кровоизлияний в сетчатку, кровохарканья [24, 38].

Микроангиопатическая гемолитическая анемия – в острой стадии ТТП встречается у всех больных, может сопровождаться желтухой [38].

Неврологические расстройства обнаруживаются у 40–88% пациентов и проявляются от незначительных расстройств до серьезных нарушений [12, 24, 36, 39, 40]. Главная боль регистрировалась у 25–42% пациентов, когнитивные нарушения – у 28%, фокальный дефицит – 24–29,7%, обмороки – у 11–12%, судороги – у 8–36,9%, потеря зрения – у 6,3–8%, инсульт – у 6%, гемипарез – у 12,7%, кома – у 4–12% [24, 39, 41]. Неврологические симптомы чаще всего обусловлены ишемией, но могут быть вызваны и кровоизлияниями. У пациентов с ТТП нарушение сознания по шкале ком Глазго менее 14 баллов ассоциируется с 9-кратным увеличением смертности по сравнению с теми, у которых нет нарушения сознания (20% против 2,2%) [42]. Неврологические нарушения при ТТП возникают чаще, чем при гемолитико-уремическом синдроме (ГУС), при котором они встречаются у 55% пациентов [12].

Почечная дисфункция возникает у 10–75% лиц с ТТП [14, 24, 43], как правило, нетяжелая, чаще встречается у пожилых [36]. Креатинин у большинства пациентов колеблется от 0,9 до 1,4 мг/дл. У 58,7% больных развивается острое повреждение почек [43]. У 27,4% пациентов развивается нефротический синдром, гематурия выявляется у 6–41,3%, лейкоцитурия – у 36,4%, олигурия/анурия – у 3%. Поражения почек при ТТП возникают значительно реже, чем при ГУС, при котором поражение почек и острая почечная недостаточность выявляются соответственно в 100 и 90% случаев [12].

Таблица 1. Лабораторное обследование, рекомендуемое пациентам с подозрением на ТТП

Лабораторный тест	Значения при ТТП
Концентрация гемоглобина	Анемия
Ретикулоциты	Повышенное количество
Шистоциты	Обнаруживаются
Прямая проба Кумбса	Отрицательная
Концентрация лактатдегидрогеназы	Выше нормы в 1,5 раза
Концентрация гаптоглобина	Снижена либо не определяется
Тромбоциты крови	$<150 \times 10^9/\text{л}$ или уменьшение более чем на 25% от исходных значений
Активность ADAMTS13	$<10\%$
Ингибитор ADAMTS13	Обнаруживается при ингибиторной форме
Клоттинговые тесты, фибриноген	В пределах нормы
Мочевина, креатинин, электролиты, протеинурия	Изменены при поражении почек
Трансаминазы	В пределах нормы
Билирубин	Может быть повышен (гемолиз)
Тропонин	Повышен при поражении сердца
Тесты на беременность у женщин детородного возраста	Исключить беременность как фактор, провоцирующий ТТП

Помимо классической пентады у пациентов с ТТП выявляют поражение и других органов.

Признаки поражения сердца обнаруживают у 24% пациентов с ТТП [39], инфаркт миокарда – у 4,2–15,3% [14, 44].

Поражение желудочно-кишечного тракта. На боли в животе, как на один из первых симптомов ТТП, жалуются 23,5–25% пациентов [24, 45], на диарею – 14% [24]. Клинически панкреатит вследствие ТТП диагностируется редко [46], однако при аутопсии поражение поджелудочной железы выявляется в 96% в отличие от ГУС, при котором поражение поджелудочной железы выявляют в 23% случаев [12].

Диагноз ТТП основывается на совокупности клинических симптомов и изменений лабораторных показателей, характерных для всех форм ТМА (микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, органная дисфункция), а также выявлении менее 10% активности в плазме крови ADAMTS13 [38, 47–49]. Диагноз ТТП является экстренным, поскольку даже при подозрении на ТТП необходимо незамедлительно начать лечение. Предварительный диагноз ТТП устанавливается на основании анамнеза, клинической картины и рутинных лабораторных тестов [38, 49].

Жалобы пациента могут носить разнообразный характер. Часто первыми симптомами являются лихорадка, не связанная с инфекцией, слабость. Неврологические симптомы обнаруживаются 44% пациентов, выраженность их может быть разной: от головных болей и головокружения до судорог и очагового неврологического дефицита, гемипареза, дезориентации, когнитивных расстройств, афазии [35, 45]. На боли в животе жалуются 23,5% пациентов, боли могут сопровождаться тошнотой или рвотой. У каждого 10-го пациента на коже и слизистых оболочках появляются экхимозы и петехии, отмечается гематурия [45].

При физикальном обследовании выявляют геморрагический синдром, петехиальные кровоизлияния на коже и слизистых, бледность, иногда желтушность кожных покровов вследствие гемолиза. Несмотря на боли в животе, при пальпации нет симптомов раздражения брюшины. Могут быть зафиксированы фокальный неврологический дефицит, гемипарез, мышечная слабость с вовлечением одной или более конечностей, парез лицевого нерва [50], дезориентация, судороги, когнитивные нарушения, нарушения сознания различной степени тяжести вплоть до комы [41].

Лабораторная диагностика ТТП

Лабораторная диагностика ТТП (табл. 1) основана на выявлении неиммунной микроангиопатической гемолитической анемии, неиммунной тромбоцитопении, активности в плазме ADAMTS13 $<10\%$, обнаружении или отсутствии ингибитора в плазме ADAMTS13, обнаружении или отсутствии мутаций гена ADAMTS13.

Анемия может быть различной степени выраженности. Одним из патогномичных признаков является обнаружение шистоцитов в крови. Их количество в норме при подсчете автоматическим способом – 0,03–0,58%, при визуальном подсчете – 0–0,27% от общего количества эритроцитов [51, 52], у лиц с почечной недостаточностью – 0,6% при преэклампсии – 0,45% и у лиц с протезированными клапанами сердца – 0,48% [52]. Критерием ТТП признается обнаружение шистоцитов более 1% [53], по другим данным – более 2–4% [54]. Некоторые эксперты считают, что для диагноза ТТП достаточно любое выявление шистоцитов. В то же время в дебюте ТТП шистоциты могут отсутствовать [38]. Неиммунный характер гемолиза подтверждается отрицательной прямой пробой Кумбса.

Тромбоцитопения выявляется у всех пациентов с обострением ТТП. Для ТТП характерна выраженная тромбоцитопения $10\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ [55]. Она развивается вследствие потребления тромбоцитов при образовании тромбов. Образующиеся тромбы содержат небольшое количество фибрина, поскольку при ТТП не происходит активации свертывания и отложения фибрина [9, 12], поэтому клоттинговые тесты, концентрация фибриногена плазмы остаются в пределах нормы. Среди других биохимических показателей может быть гипербилирубинемия из-за гемолиза.

Повышение концентрации тропонина в крови выявляют у 33–68% пациентов с ТТП [39, 42, 44], но у 59% пациентов с повышенным содержанием тропонина нет клинических и инструментальных признаков поражения сердца. Повышение концентрации тропонина в крови ассоциируется с плохим прогнозом: риск летального исхода повышается в 2,8 раза [39].

Необходимо выполнение остальных скрининговых тестов для выявления поражений других органов и систем.

При диагностике ТТП необходимо провести инструментальное обследование для скрининга органной дисфункции,

Таблица 2. Диагностические шкалы при ТТП

Параметры	French Score	Plasmic score	Баллы
Тромбоциты	$<30 \times 10^9/\text{л}$	$<30 \times 10^9/\text{л}$	+1
Креатинин сыворотки	$<2,25 \text{ мг/дл}$	$<2,0 \text{ мг/дл}$	+1
Гемолиз	*		+1
Непрямой билирубин	*	$>34,2 \text{ мкмоль/л}$	
Ретикулоцитоз	*	$>2,5\%$	
Гаптоглобин	*	Не определяется	
Средний объем эритроцитов (MCV)	*	$<9 \times 10^{-14} \text{ л (90 fl)}$	+1
Международное нормализованное отношение	*	$<1,5$	+1
Нет лечения от рака в течение последнего года	*	Да	+1
Нет трансплантации органов или ТГСК	*	Да	+1
Вероятность ADAMTS13 $<10\%$	0 баллов – 2% 1 балл – 70% 2 балла – 94%	0–4 балла – 0–4% 6 баллов – 5–24% 6–7 баллов – 62–82%	

а также наличия конкурирующей или сопутствующей патологии:

- электрокардиографию и эхокардиографию: при ТТП дискинезию стенок миокарда на эхокардиограмме выявляют у 33%, перикардиальный выпот – у 7,7% пациентов [44], а изменения ЭКГ в виде нарушения деполяризации обнаруживают у 12,5% пациентов [39].
- компьютерную томографию (КТ)/магнитно-резонансная томографию (МРТ) головного мозга для выявления очагов ишемии, кровоизлияний, визуализации симметричного очагового поражения головного мозга (синдром задней обратной энцефалопатии), исключения тромбоза венозных синусов; при МРТ у 48% пациентов могут быть признаки синдрома задней обратимой энцефалопатии [41], в то же время многие пациенты, несмотря на неврологические нарушения, имеют нормальную МРТ-картину.
- электроэнцефалографию (ЭЭГ) при судорогах, нарушениях сознания или поведения. ЭЭГ позволяет провести дифференциальную диагностику судорожного синдрома, установить глубину нарушения сознания; изменения на ЭЭГ в дебюте заболевания выявляют у 25% пациентов с ТТП [40];
- рентгенографию/КТ органов грудной клетки для исключения патологии легких;
- ультразвуковое исследование и КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза для исключения онкологического процесса;
- эзофагогастродуоденоскопию, которая позволяет исключить опухолевые заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта, выявить язвенные дефекты, эрозии, а также кровотечение как одну из причин анемии.

Необходимы также:

- осмотр гинекологом всех женщин для исключения беременности, опухолевых заболеваний;
- консультация нефролога при наличии клинических или лабораторных признаков развития острой почечной недостаточности, хотя поражения почек при ТТП не столь тяжелы как при ГУС, проведение заместительной почечной терапии требуется у 4–25,9% пациентов с ТТП [14, 36, 43];
- осмотр невролога при развитии неврологической симптоматики (мышечная слабость, судорожный синдром, нарушение сознания или поведения).

Предположительный диагноз ТТП должен устанавливаться срочно на основании рутинных лабораторных тестов и подтверждается обнаружением плазменной активности ADAMTS13 $<10\%$. Поскольку исследование активности ADAMTS13 не является рутинным методом, предложены шкалы (French Score, Plasmic Score), согласно которым можно заподозрить ее низкую активность [56, 57] (табл. 2).

Даже подозрение на ТТП является показанием для срочного начала лечения, но до начала плазмообмена или трансфузий плазмы необходимо исследовать плазму пациента для подтверждения диагноза ТТП. Критерием ТТП считается активность ADAMTS13 в плазме менее 10%. Если не удалось взять плазму пациента для исследования до начала плазмообмена, она может быть взята и позже. После начала лечения активность ADAMTS13 в плазме менее 10% сохраняется у 88% пациентов после 1-й процедуры плазмообмена, у 83% после 2-й процедуры и у 78% – после 3-й процедуры плазмообмена [58]. Для тестов на ADAMTS13 кровь набирают в пробирки с **цитратом натрия** (использовать в качестве антикоагулянта этилендиаминтетраацетат – ЭДТА нельзя!). Плазму получают путем центрифугирования в течение 15 мин при 3000 g. Отделяют полученную бедную тромбоцитами плазму. Центрифугирование и отделение плазмы проводят как можно быстрее. Если в течение 4 ч исследование не проводится, рекомендуется плазму перелить в несколько пробирок (аликвоты) и хранить при температуре -70°C до 6 мес [59]. В то же время имеются данные, что активность ADAMTS13 не меняется при хранении плазмы при комнатной температуре до 48 ч [60]. Для исследования замороженная плазма должна быть разморожена в течение 5 мин при 37°C , перемешена и исследована в течение 4 ч. Если за это время исследовать размороженную плазму не удается, она должна храниться в холодильнике при $2-8^\circ\text{C}$ [59].

Какой тест выбрать для подтверждения диагноза ТТП? Можно исследовать антиген, активность и ингибитор ADAMTS13. В клинической практике наибольшее значение имеют исследования активности ADAMTS13 и выявление ингибитора ADAMTS13. Определение антигена ADAMTS13 имеет больше научное значение, может быть использовано для прогноза, при его несоответствии активности можно заподозрить врожденную форму ТТП.

Исторически методы измерения активности ADAMTS13 можно разделить на I и II поколения. Исследования, относя-

щиеся к I поколению, являлись некоммерческими, созданными на базе той или иной лаборатории и основаны на определении активности ADAMTS13 в плазме пациента по измерению оставшегося количества vWF или продуктов его расщепления после инкубации очищенного vWF или пулированной донорской плазмы, используемой в качестве источника vWF, с плазмой пациента. Эти исследования сложные, выполнялись только в специализированных лабораториях в течение нескольких дней [59].

Электрофорез в агарозном геле в присутствии додецилсульфата натрия (SDS) и вестерн-блоттинг [61]. Для выполнения теста к исследуемым образцам цитратной плазмы пациента добавляют трис-буфер, ингибитор сериновых протеаз пепстабл и 0,15 ммоль NaCl и активируют ADAMTS13 посредством инкубации с хлоридом бария в течение 5 мин при 37°C. Для оценки активности ADAMTS13 к тестируемой плазме добавляют очищенный vWF. Сам по себе vWF резистентен к действию ADAMTS13 в нейтральном буфере, но подвергается расщеплению в присутствии мочевины, которая вызывает частичную денатурацию vWF. Поэтому вместе с очищенным vWF добавляют мочевины, смесь инкубируют в течение 24 ч. Реакцию расщепления vWF металлопротеиназой ADAMTS13 останавливают добавлением ЭДТА [61], после чего выполняют электрофорез в агарозном геле и вестерн-блоттинг с антителами к vWF, конъюгированными с пероксидазой хрена. Расчет активности ADAMTS13 проводится путем сравнения с серийными разведениями нормальной плазмы.

Электрофорез белков в полиакриламидном геле в присутствии SDS (SDS-Page) и вестерн-блоттинг [62]. В этом исследовании не проводится активация хлоридом бария ADAMTS13. Время инкубации плазмы пациента с очищенным vWF и гуанидин гидрохлоридом укорочено до 1–3 ч вместо 24 ч. Продукты расщепления, образовавшиеся в результате действия ADAMTS13, в виде диметрических фрагментов по 176 и 140 кДа визуализируют с помощью электрофореза и вестерн-блоттинга на SDS-Page, что проще, чем в агарозном геле.

Коллагенсвязывающий метод основан на способности высокомолекулярных форм vWF связываться с коллагеном [63]. Его проводят путем добавления различных разбавлений образцов плазмы пациента к пулированной донорской плазме, в которой предварительно собственная активность ADAMTS13 нейтрализована добавлением ЭДТА и ингибитора сериновых протеаз пепстабл. Пулированная плазма используется как источник vWF. Смесь инкубируют при 37°C в течение 2 ч, за это время расщепляет ADAMTS13 vWF, затем реакцию останавливают. Измеряют оставшееся количество vWF по его способности связываться с коллагеном III типа с помощью иммуоферментного анализа (ИФА) и таким образом определяют активность ADAMTS13. Выполнение теста занимает не менее 5 ч.

Определение активности ADAMTS13 методом ристоцетининдуцированной агрегации [64] основано на тех же принципах, что и описанный метод, но количество резидуального vWF измеряют с помощью ристоцетининдуцированной агрегации с помощью агрегометра.

В современных методах определения активности ADAMTS13 используется пептидный субстрат vWF, на который действует ADAMTS13, либо полипептид рекомбинантного домена A2 vWF, либо фрагмент, состоящий из 73 аминокислотных остатков от D1596 до R1668 vWF, обозначаемый как VWF73. Плазму пациента инкубируют с субстратом, на который действует ADAMTS13, и измеряют продукты расщепления. Тесты выполняют в течение не-

скольких часов, они обладают высокой чувствительностью и специфичностью. Использование полипептида рекомбинантного домена A2 vWF позволяет проводить исследование без таких денатурирующих препаратов, как мочевины, или бивалентных ионов металлов, усиливающих протеиназную активность ADAMTS13. Это позволило сократить время исследования до 5 ч [59].

В методе ИФА на лунки планшета, на стенки которых нанесены антитела к глутатион S-трансферазе (Glutathione transferase – GST), вносят субстрат, меченный GST, в качестве которого используют либо A2-домен vWF, либо vWF73M0435. После инкубации, во время которой субстрат связывается с антителами, нанесенными на поверхность лунок, вносится плазма пациента. Вновь выполняется инкубация, во время которой ADAMTS13 плазмы расщепляет субстрат, после чего добавляются вторые антитела для определения количества субстрата, оставшегося после действия ADAMTS13. Количество резидуального субстрата обратно пропорционально активности ADAMTS13 в плазме [59].

В методе флуоресцентного (ферстеровского) резонансного переноса энергии (Fluorescence Resonance Energy Transfer – FRET) представляет собой взаимодействие двух молекул, в котором полоса излучения одной молекулы перекрывает полосу поглощения другой. Одна молекула выступает донором флуорофора, а другая – его акцептором. Принцип FRET заключается в том, что возбужденный флуорофор-донор вместо эмиссии света резонансно передает свою энергию флуорофору-акцептору. Для его выполнения создан флуорогенный пептид FRET-VW73, который подвергается расщеплению ADAMTS13 [65]. Этот пептид модифицирован таким образом, чтобы смежные аминокислоты с обеих сторон сайта расщепления имели добавленные замещенные фрагменты: 2-(N-метил-амино) бензольная группа (Nma) и 2,4-динитрофенильная группа (Dnp). В intactном, (нерасщепленном) пептиде облучение Nma в диапазоне 340 нм не приводит флуоресцентной эмиссии, поскольку соседняя Dnp-гасящая часть подавляет эмиссию [66]. Когда пептидная связь между аминокислотными остатками Nma и Dnp расщепляется с помощью ADAMTS13, гаситель Dnp отделяется от фрагмента Nma, позволяя происходить флуоресцентной эмиссии 440 нм, которая может быть количественно оценена с помощью флуорометра [67].

В аппарате HemosIL AcuStar реализован автоматизированный количественный метод определения активности ADAMTS1. Картридж включает в себя флаконы с магнитными частицами, покрытые пептидом VW73. Эти частицы инкубируют с плазмой пациента, в результате чего происходит расщепление субстрата под действием ADAMTS13 плазмы пациента, проводятся магнитная сепарация и отмывка. Для количественного определения продуктов расщепления VW73 вносятся моноклональные антитела к этим пептидам, меченные хемилюминисцентным реагентом изолуминолом, проводятся повторные инкубация и магнитная сепарация и отмывка, добавляется реагент, который триггирует реакцию хемилюминисценции, интенсивность которой пропорциональна активности ADAMTS13 [68]. Время выполнения исследования составляет 33 мин.

Для скрининга разработан полуколичественный тест определения активности ADAMTS13 Technoscreen® (Technoclone, Вена, Австрия). Внешне он напоминает полуколичественный тест на прокальцитонин. Образцы плазмы предварительно инкубируют в течение 20 мин при комнатной температуре со специфическим субстратом, обозначаемым как VWF73-GST (GST – glutathione S-transferase) и содержащим фрагменты vWF из 73 аминокислотных остатков от

D1596 до R1668, которые связываются с тромбоспондином (TSP1) ADAMTS13 плазмы. Во время инкубации ADAMTS13 расщепляет субстрат. Затем по капле предварительно инкубированной смеси добавляют в контрольную и тестовую лунки. В мембрану контрольной лунки иммобилизованы поликлональные антитела (анти-GST), которые способны связывать как расщепленный и нерасщепленный субстрат VWF73. В мембране тестовой лунки иммобилизованы антитела G7, которые связываются только с расщепленным VWF73, т.е. чем больше активность ADAMTS13, тем больше VWF73 будет расщеплено. Связанный с антителами субстрат в тестовой и контрольной лунках детектируют с помощью стрептавидина-голд конъюгата, который придает им красную окраску. Интенсивность красной окраски в тестовой лунке пропорциональна активности ADAMTS13. Время выполнения теста занимает менее 30 мин [69]. При сравнении результатов определения активности ADAMTS13 скрининговым тестом Technoscreen® с результатами ИФА с помощью набора Technozym® (Technoclone, Австрия) установлены 88,7% чувствительность и 90,4% специфичность полуколичественного теста [70]. Несмотря на это, в случае получения положительного результата требуется подтверждение скринингового теста одним из известных количественных методов определения активности ADAMTS13.

При сравнении результатов определения активности ADAMTS13 различными методами показано, что они коррелируют между собой [67, 68, 71, 72]. Результаты определения активности ADAMTS13 методом HemosIL AcuStar коррелируют с FRET ($r=0,96$) и ИФА ($r=0,96$) [68], а коэффициент вариации между различными методами составляет менее 15% [68, 72]. Все методы в 100% выявляют выраженный дефицит ADAMTS13 ($<10\%$), однако при пограничных значениях активности ADAMTS13 могут наблюдаться расхождения [72]. Поэтому если при типичных клинических проявлениях активность ADAMTS13 превышает 10%, необходимо повторить исследование либо выполнить его другим методом [73].

Определение концентрации антигена ADAMTS13 может быть произведено с помощью ИФА. Используют планшеты, в которых на поверхности лунок предварительно адсорбированы анти-ADAMTS13-антитела, которые связываются с антигеном ADAMTS13 плазмы. Затем в лунки планшета добавляют вторые кроличьи антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена. Референсные значения антигена ADAMTS13 составляют 657–2368 нг/мл [74].

На результаты определения активности ADAMTS13 влияют различные факторы. Гипербилирубинемия более 100 мкмоль/мл приводит к угасанию флуоресценции в методе FRET, а при концентрации более 300 мкмоль/л – к ошибкам в HemosIL AcuStar, но не влияет на ИФА. Наличие в крови ревматоидного фактора, гепарина более 2 ме/мл, $vWF>200\%$, триглицеридемия более 1,250 мг/дл влияют на результаты HemosIL AcuStar. Гемолиз и триглицеридемия влияют на результаты FRET, но не ИФА [59, 72].

Что лучше – исследовать антиген или активность ADAMTS13? В практической деятельности большее значение имеет активность ADAMTS13. У пациентов с ТТП может наблюдаться несоответствие активности ADAMTS13 концентрации антигена. При наследственной форме ТТП ряд мутаций приводит к нарушению секреции ADAMTS13, при других мутациях в большей степени, чем секреция, нарушается функциональная способность ADAMTS13, в результате концентрация антигена превышает активность ADAMTS13 [27, 30, 33]. При исследовании плазмы пациентов с ТТП на разных стадиях заболевания установлена сла-

бая корреляция между антигеном и активностью ADAMTS13 при первых клинических проявлениях ТТП ($r=0,23$), обострении заболевания ($r=0,35$), достижении клинического ответа ($r=0,31$) и ремиссии ($r=0,28$) [74]. Поэтому предлагается использовать исследование активности ADAMTS13 как метод выбора при установке диагноза ТТП. Исследование антигена ADAMTS13 имеет большое научное значение, может быть использовано для прогноза: если после плазмообмена антиген ADAMTS13 не нормализуется, это плохой прогностический признак [74].

Принципиально и urgently выявление ингибитора ADAMTS13, подтверждающее диагноз иммуноопосредованной формы ТТП. Анти-ADAMTS13-антитела делятся на два класса: нейтрализующие антитела или ингибиторы и антитела, не обладающие ингибиторной активностью [75].

ИФА выявляет общее количество анти-ADAMTS13-антител. Метод основан на связывании анти-ADAMTS13-антител, имеющих в плазме пациента, с рекомбинантным ADAMTS13, нанесенным на стенки лунок планшета, при инкубации. Лунки планшета затем отмывают, и связанные антитела определяют с помощью пероксидазы хрена, конъюгированной с антителами к человеческому иммуноглобулину (Ig)G. С помощью ИФА диагностический порог антител анти-ADAMTS13 составляет более 15 ед/л [76, 77].

Ингибитор ADAMTS13 выявляют в тесте смешивания, титр ингибитора определяют в единицах Бетезда. Одна единица Бетезда (Bethesda Unit) – это количество ингибитора в 1 мл плазмы, которое снижает на 50% активность ADAMTS13 в смеси равных объемов плазмы пациента и донора после инкубации при температуре 37°C. С помощью любого метода, определяющего активность ADAMTS13, можно выполнить тест смешивания. Для выполнения теста смешивания плазму пациента предварительно подогревают до 56°C в течение 60 мин, чтобы инактивировать в ней эндогенную активность ADAMTS13. Затем смешивают плазму пациента с нормальной донорской плазмой в различных соотношениях (1:1, 2:1 и 3:1, 4:1) и инкубируют в течение 2 ч, после чего определяют резидуальную активность ADAMTS13, рассчитывается титр ингибитора [75, 77, 78].

Не все антитела обладают ингибиторной активностью. С помощью ИФА антитела класса IgG выявлялись у 58% пациентов с ТТП, а в тесте смешивания ингибирующие антитела обнаружены лишь у 27,5% [77]. При обследовании 35 пациентов с впервые выявленной ТТП антитела анти-ADAMTS13, относящиеся к IgM, IgG и IgA, выявлены у 94% пациентов, в то время как ингибирующие антитела – лишь у 89%. Не имелось корреляции между титром антител, относящихся к Ig всех трех классов, и титром ингибирующей активности в тесте смешивания [76]. Какой из методов выявления ингибитора следует выбрать? Выявление ингибирующих анти-ADAMTS13-антител в тесте смешивания имеет большее значение, чем обнаружение с помощью ИФА анти-ADAMTS13 IgG, поскольку обнаружение этих Ig еще не свидетельствует, что они будут обладать ингибирующей активностью, и пациенту следует назначить иммуносупрессивную терапию. Описано клиническое наблюдение [79] пациента, у которого выявлен синдром Апшоу–Шульмана: низкая активность ADAMTS13, мутации гена ADAMTS13, однако с помощью ИФА выявлены анти-ADAMTS13 IgG в концентрации 95 ед/мл. Казалось бы, пациент нуждается в проведении иммуносупрессивной терапии, однако в тесте смешивания, выполненного с помощью метода FRET, а затем с помощью ИФА, ингибитор не обнаружен. В ряде ситуаций выполнение теста смешивания экономически более выгодно. ТТП – редкое заболевание, при каждом новом слу-

чае должен выполняться тест на наличие ингибитора и/или антител, поскольку это определяет тактику терапии. ИФА для каждой отдельной пробы является дорогостоящим. Выгоднее выполнять тест смешивания тем же методом, которым определялась активность ADAMTS13.

Таким образом, можно сформулировать следующие основные принципы диагностики ТТП:

- Предположительный диагноз ТТП устанавливают на основании клинической картины – анемия, тромбоцитопения, поражения различных органов и систем.
- Характерны выраженные тромбоцитопения без тяжелого нарушения функции почек, повышение сыровоточной концентрации лактатдегидрогеназы, отрицательная прямая проба Кумбса, анемия, сниженное содержание гаптоглобина.
- Диагноз ТТП подтверждается при активности ADAMTS13 в плазме менее 10%. При активности

ADAMTS13 10–20% и характерной клинической картине необходимо повторить исследование. Образцы плазмы на исследование должны быть взяты до начала трансфузий плазмы либо плазмообмена.

При выявлении низкой активности ADAMTS13 необходимо обследовать на наличие ингибитора ADAMTS13, его выявление определяет тактику дальнейшего лечения. Обнаружение анти-ADAMTS13-антител, относящихся к IgG, не всегда свидетельствует о выявлении ингибитора, поскольку они могут не обладать ингибирующей активностью. Ингибирующее действие анти-ADAMTS13-антител подтверждается в тесте смешивания.

Необходимо обследовать всех впервые выявленных пациентов на наличие мутаций гена *ADAMTS13*. Наличие ингибитора не исключает мутации гена *ADAMTS13*.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*. 2001;413(6855):488-94. doi: 10.1038/35097008
2. Zheng X. Structure-function and regulation of ADAMTS13. *J Thromb Haemost*. 2013;11(Suppl. 1):11-23. doi: 10.1111/jth.12221
3. Колосков А.В., Мангушло А.А. Металлопротеаза ADAMTS-13. Гематология и трансфузиология. 2019;64(4):471-82 [Koloskov AV, Mangushlo AA. Metalloprotease ADAMTS-13. *Gematologiya i transfusiologiya*. 2019;64(4):471-82 (In Russ.)]. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-471-482
4. South K, Luken BM, Crawley JTB, et al. Conformational activation of ADAMTS13. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(52):18578-83. doi: 10.1073/pnas.1411979112
5. Deforche L, Roose E, Vandenbulcke A, et al. Linker regions and flexibility around the metalloprotease domain account for conformational activation of ADAMTS-13. *J Thromb Haemost*. 2015;13(11):2063-75. doi: 10.1111/jth.13149
6. Ai J, Smith P, Wang S, et al. The Proximal Carboxyl-terminal Domains of ADAMTS13 Determine Substrate Specificity and Are All Required for Cleavage of von Willebrand Factor. *J Biol Chem*. 2005;280(33):29428-34. doi: 10.1074/jbc.M505513200
7. Roose E, Schelpe AS, Joly BS, et al. An open conformation of ADAMTS-13 is a hallmark of acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2018;16(2):378-88. doi: 10.1111/jth.13922
8. Luken BM, Turenhout EAM, Hulstein JJJ, et al. The spacer domain of ADAMTS13 contains a major binding site for antibodies in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost*. 2005;93(2):267-74. doi: 10.1160/TH04-05-0301
9. Sadler JE. Pathophysiology of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood*. 2017;130(10):1181-8. doi: 10.1182/blood-2017-04-636431
10. Ridolfi RL, Hutchins GM, Bell WR. The heart and cardiac conduction system in thrombotic thrombocytopenic purpura. A clinicopathologic study of 17 autopsied patients. *Ann Intern Med*. 1979;91(3):357-63. doi: 10.7326/0003-4819-91-3-357
11. Zheng Y, Chen J, Lopez JA. Flow-driven assembly of VWF fibres and webs in vitro microvessels. *Nat Commun*. 2015;6:7858. doi: 10.1038/ncomms8858
12. Hosler GA, Cusumano AM, Hutchins GM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities: A review of 56 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127(7):834-9. doi: 10.1043/1543-2165(2003)127<834:TTPA-HU>2.0.CO;2
13. Roriz M, Landais M, Desprez J, et al. Risk factors for autoimmune diseases development after thrombotic thrombocytopenic purpura. *Med (United States)*. 2015;94(42):e1598. doi: 10.1097/MD.0000000000001598
14. Van Dorland HA, Taleghani MM, Sakai K, et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: Key findings at enrollment until 2017. *Haematologica*. 2019;104(10):2107-15. doi: 10.3324/haematol.2019.216796
15. Sánchez-Luceros A, Fariás CE, Amaral MM, et al. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost*. 2004;92(6):1320-6. doi: 10.1160/TH03-11-0683
16. Момот А.П., Молчанова И.В., Батрак Т.А. и др. Референтные значения показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения. *Проблемы репродукции*. 2015;21(1):89-97 [Momot AP, Molchanova IV, Batrak TA, et al. Reference values of hemostatic system parameters in normal pregnancy and after delivery. *Problemi reproductcii*. 2015;21(1):89-97 (In Russ.)]. doi: 10.17116/repro20152189-97
17. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfus Apher Sci*. 2016;54(2):199-202. doi: 10.1016/j.transci.2016.04.009
18. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, et al. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012;119(24):5888-97. doi: 10.1182/blood-2012-02-408914
19. Morgand M, Buffet M, Busson M, et al. High prevalence of infectious events in thrombotic thrombocytopenic purpura and genetic relationship with toll-like receptor 9 polymorphisms: Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Transfusion*. 2014;54(2):389-97. doi: 10.1111/trf.12263
20. Zhaoyue Wang, Ziqiang Yu, Jian Su, et al. Sepsis-induced disseminated intravascular coagulation with features of thrombotic thrombocytopenic purpura: A fatal fulminant syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17(3):251-3. doi: 10.1177/1076029609357739
21. Douglas KW, Pollock KGJ, Young D, et al. Infection frequently triggers thrombotic microangiopathy in patients with preexisting risk factors: A single-institution experience. *J Clin Apher*. 2010;25(2):47-53. doi: 10.1002/jca.20226
22. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv*. 2017;1(10):590-600. doi: 10.1182/bloodadvances.2017005124
23. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): A cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*. 2016;3(5):e237-45. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7
24. Blombery P, Kivivali L, Pepperell D, et al. Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Australia: Findings

- from the first 5 years of the Australian TTP/thrombotic microangiopathy registry. *Int Med J.* 2016;46(1):71-9. doi: 10.1111/imj.12935
25. Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost.* 2011;9(1S):283-301. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04341.x
 26. Lotta LA, Wu HM, Mackie IJ, et al. Residual plasmatic activity of ADAMTS13 is correlated with phenotype severity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012;120(2):440-8. doi: 10.1182/blood-2012-01-403113
 27. Roose E, Tersteeg C, Demeersseman R, et al. Anti-ADAMTS13 Antibodies and a Novel Heterozygous p.R1177Q Mutation in a Case of Pregnancy-Onset Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *TH Open.* 2018;02(01):e8-15. doi: 10.1055/s-0037-1615252
 28. Von Krogh AS, Quist-Paulsen P, Waage A, et al. High prevalence of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura in central Norway: From clinical observation to evidence. *J Thromb Haemost.* 2016;14(1):73-82. doi:10.1111/jth.13186
 29. Joly BS, Boisseau P, Roose E, et al. ADAMTS13 Gene Mutations Influence ADAMTS13 Conformation and Disease Age-Onset in the French Cohort of Upshaw-Schulman Syndrome. *Thromb Haemost.* 2018;118(11):1902-17. doi: 10.1055/s-0038-1673686
 30. Camilleri RS, Cohen H, Mackie IJ, et al. Prevalence of the ADAMTS-13 missense mutation R1060W in late onset adult thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2008;6(2):331-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02846.x
 31. Plaimauer B, Fuhrmann J, Mohr G, et al. Modulation of ADAMTS13 secretion and specific activity by a combination of common amino acid polymorphisms and a missense mutation. *Blood.* 2006;107(1):118-25. doi: 10.1182/blood-2005-06-2482
 32. Dai YL, Tang X, Chen HB, et al. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Chinese Boy With a Novel Compound Heterozygous Mutation of the ADAMTS13 Gene. *Front Pediatr.* 2020;8:1-5. doi: 10.3389/fped.2020.00554
 33. Ling J, Ma Z, Liu L, et al. Identification of a crucial tryptophan residue in ADAMTS13 required for its secretion and enzymatic activity. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018;45(11):1181-6. doi: 10.1111/1440-1681.12996
 34. George JN. Forecasting the future for patients with hereditary TTP. *Blood.* 2012;120(2):243-4. doi: 10.1182/blood-2012-05-427419
 35. Amorosi EL, Ultman JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Med.* 1966;45(3):139-59
 36. Chiasakul T, Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of TTP: An integrated approach. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;2018(1):530-8. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.530
 37. Nambiar AM, Amalakuhan B. Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Blood Disord Symptoms Treat.* 2017;2(3):605-13. doi: 10.1007/978-3-319-43341-7_70
 38. Azoulay E, Bauer PR, Mariotte E, et al. Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Med.* 2019;45(11):1518-39. doi: 10.1007/s00134-019-05736-5
 39. Benhamou Y, Boelle PY, Baudin B, et al. Cardiac troponin-i on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. experience of the french thrombotic microangiopathies reference center. *J Thromb Haemost.* 2015;13(2):293-302. doi: 10.1111/jth.12790
 40. Meloni G, Proia A, Antonini G, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: prospective neurologic, neuroimaging and neurophysiologic evaluation. *Haematologica.* 2001;86(11):1194-9.
 41. Burrus TM, Wijdicks EFM, Rabinstein AA. Brain lesions are most often reversible in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Neurology.* 2009;73(1):66-70. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181aaea1b
 42. Alwan F, Vendramin C, Vanhoorelbeke K, et al. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;130(4):466-71. doi: 10.1182/blood-2016-12-758656
 43. Zafrani L, Mariotte E, Darmon M, et al. Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS13 activity. *J Thromb Haemost.* 2015;13(3):380-9. doi: 10.1111/jth.12826
 44. Wahla AS, Ruiz J, Nouredine N, et al. Myocardial infarction in thrombotic thrombocytopenic purpura: A single-center experience and literature review. *Eur J Haematol.* 2008;81(4):311-6. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01112.x
 45. Griffin D, Al-Nouri Z, Muthurajah D, et al. First symptoms in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): what are they and when do they occur? *Transfusion.* 2013;53(1):235-7. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03934.x
 46. Muñoz AE, Barbee RW. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) presenting as pancreatitis. *J Emerg Med.* 2003;24(4):407-11. doi: 10.1016/S0736-4679(03)00038-6
 47. Fox LC, Cohn SJ, Kausman JY, et al. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. *Int Med J.* 2018;48(6):624-36. doi: 10.1111/imj.13804
 48. Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312-22. doi: 10.1111/jth.13571
 49. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;158(3):323-35. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x
 50. Aksay E, Kiyan S, Ersel M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura mimicking acute ischemic stroke. *Emerg Med J.* 2006;23(9):2-3. doi: 10.1136/emj.2006.036327
 51. Филатов Л.Б., Томилов А.Ф., Алексеева Т.А. Гемолитическая анемия, вызванная фрагментацией эритроцитов. *Клин. онкогематология.* 2011;4(4):346-55 [Filatov LB, Tomilov AF, Alekseeva TA. Hemolytic anemia caused by red blood cells fragmentation. *Klin. onkohe-matologiya.* 2011;4(4):346-55 (In Russ)].
 52. Burns ER, Lou Y, Pathak A. Morphologic Diagnosis of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Am J Hematol.* 2004;75(1):18-21. doi: 10.1002/ajh.10450
 53. Zini G, D'Onofrio G, Briggs C, et al. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Int J Lab Hematol.* 2012;34(2):107-16. doi: 10.1111/j.1751-553X.2011.01380.x
 54. Uderzo CC, Jodele S, Eli Missiry M, et al. Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy (TA-TMA) and Consensus Based Diagnostic and Therapeutic Recommendations: Which TA-TMA Patients to Treat and When? *J Bone Marrow Res.* 2014;2(3):10000152. doi: 10.4172/2329-8820.1000152
 55. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(6):383-95. doi: 10.1080/17474086.2019.1611423
 56. Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: The French TMA reference center experience. *PLoS One.* 2010;5(4). doi: 10.1371/journal.pone.0010208
 57. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017;4(4):e157-64. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1
 58. Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol.* 2017;106(1):3-15. doi: 10.1007/s12185-017-2264-7
 59. Just S. Methodologies and clinical utility of ADAMTS-13 activity testing. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36(1):82-90. doi: 10.1055/s-0030-1248727
 60. Rock G, Yousef H, Neurath D, et al. ADAMTS-13 levels in fresh, stored, and solvent detergent treated plasma. *Transfus Apher Sci.* 2006;35(3):235-8. doi: 10.1016/j.transci.2006.08.006
 61. Furlan M, Robles R, Lammle B, et al. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood.* 1996;87(10):4223-34. doi: 10.1182/blood.v87.10.4223.bloodjournal87104223
 62. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1998;339(22):1585-94. doi: 10.1056/NEJM199811263392203
 63. Gerritsen HE, Turecek PL, Schwarz HP, et al. Assay of von Willebrand factor (vWF)-cleaving protease based on decreased collagen binding

- affinity of degraded vWF: a tool for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Thromb Haemost.* 1999;82(5):1386-9.
64. Bohm M, Vigh T, Scharrer I. Evaluation and clinical application of a new method for measuring activity of von Willebrand factor-cleaving metalloprotease (ADAMTS13). *Ann Hematol.* 2002;81(8):430-5. doi: 10.1007/s00277-002-0502-3
65. Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, et al. FRET-S-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Brit J Haematol.* 2005;129(1):93-100. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05420.x
66. Miyata T, Kokame K, Banno F. Measurement of ADAMTS13 activity and inhibitors. *Curr Opin Hematol.* 2005;12(5):384-9. doi: 10.1097/01.moh.0000169286.74464.3a
67. Crist RA, Rodgers GM. A comparison of two commercial adamts13 activity ASSAYS with a reference laboratory method. *Lab Med.* 2009;40(4):232-5. doi: 10.1309/LM95OQN0GLZPYHBP
68. Valsecchi C, Mirabet M, Mancini I, et al. Evaluation of a New, Rapid, Fully Automated Assay for the Measurement of ADAMTS13 Activity. *Thromb Haemost.* 2019;119(11):1767-72. doi: 10.1055/s-0039-1696718
69. Vetr H, Binder N. Novel antibody for determination of ADAMTS-13 activity. Austria; US2019/0369095A1, 2019; p. 1-10.
70. Moore GW, Meijer D, Griffiths M, et al. A multi-center evaluation of TECHNOSCREEN® ADAMTS-13 activity assay as a screening tool for detecting deficiency of ADAMTS-13. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1686-94. doi: 10.1111/jth.14815
71. Langley K, Fretwell R, Kitchen S, et al. Multiple centre evaluation study of ADAMTS13 activity and inhibitor assays. *Int J Lab Hematol.* 2018;40(1):21-5. doi: 10.1111/ijlh.12718
72. Nakashima MO, Zhang X, Rogers HJ, et al. Validation of a panel of ADAMTS13 assays for diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura: activity, functional inhibitor, and autoantibody test. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(5):550-9. doi: 10.1111/ijlh.12542
73. Ayanambakkam A, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, et al. Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura among patients with ADAMTS13 Activity 10%–20%. *Am J Hematol.* 2017;92(11):E644-6. doi: 10.1002/ajh.24885
74. Yang S, Jin M, Lin S, et al. ADAMTS13 activity and antigen during therapy and follow-up of patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: Correlation with clinical outcome. *Haematologica.* 2011;96(10):1521-7. doi: 10.3324/haematol.2011.042945
75. Mancini I. ADAMTS13-related assays in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Università degli studi di Milano; 2012.
76. Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, et al. Prognostic value of anti-ADAMTS13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS13 activity. *Blood.* 2007;109(7):2815-22. doi: 10.1182/blood-2006-02-006064
77. Shelat SG, Smith P, Ai I, et al. Inhibitory autoantibodies against ADAMTS-13 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura bind ADAMTS-13 protease and may accelerate its clearance in vivo. *J Thromb Haemost.* 2006;4(8):1707-17. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02025.x
78. Vendramin C, Thomas M, Westwood J-P, et al. Bethesda Assay for Detecting Inhibitory Anti-ADAMTS13 Antibodies in Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *TH Open.* 2018;2(3):e329-33. doi: 10.1055/s-0038-1672187
79. Накастоев И.М., Авдонин П.П., Грибанова Е.О. и др. Врожденная форма тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Краткий обзор и описание клинического случая. *Гематология и трансфузиология.* 2018;63(2):191-9 [Nakastoev IM, Avdonin PP, Griбанова EO, et al. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. case report and review. *Gematologiya i transfusiologiya* 2018;63(2):191-9 (In Russ.)]. doi: 10.25837/HAT.2018.39..2..010

Поступила 17.11.2020

К статье О.В. Благовой и соавт. «Перикардиты в современной терапевтической клинике: нозологический спектр, подходы к диагностике и лечению» (с. е10)

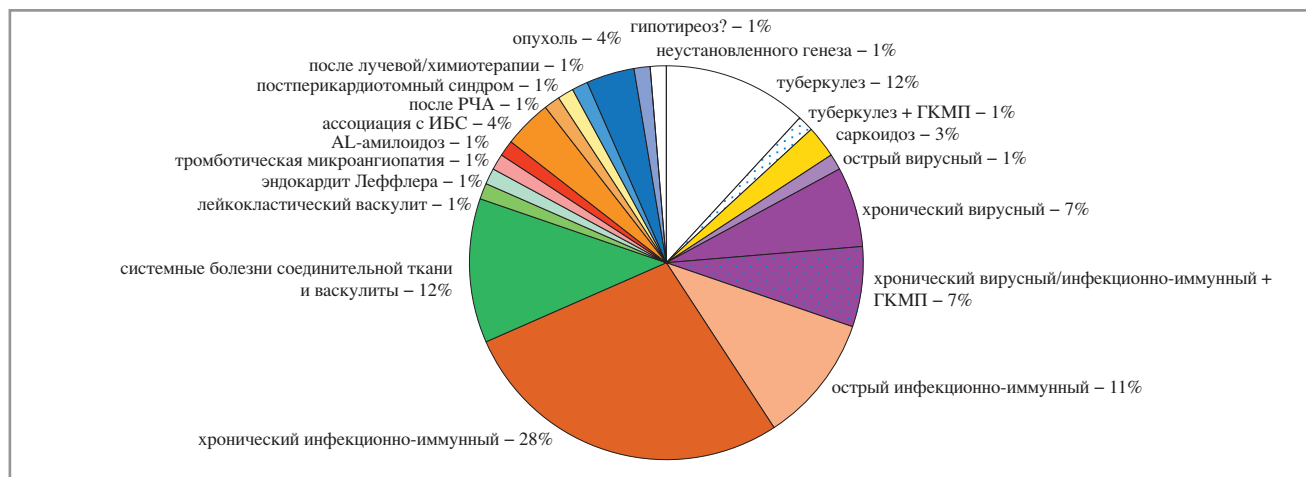


Рис. 1. Распределение всех больных с перикардитами по нозологическому спектру.

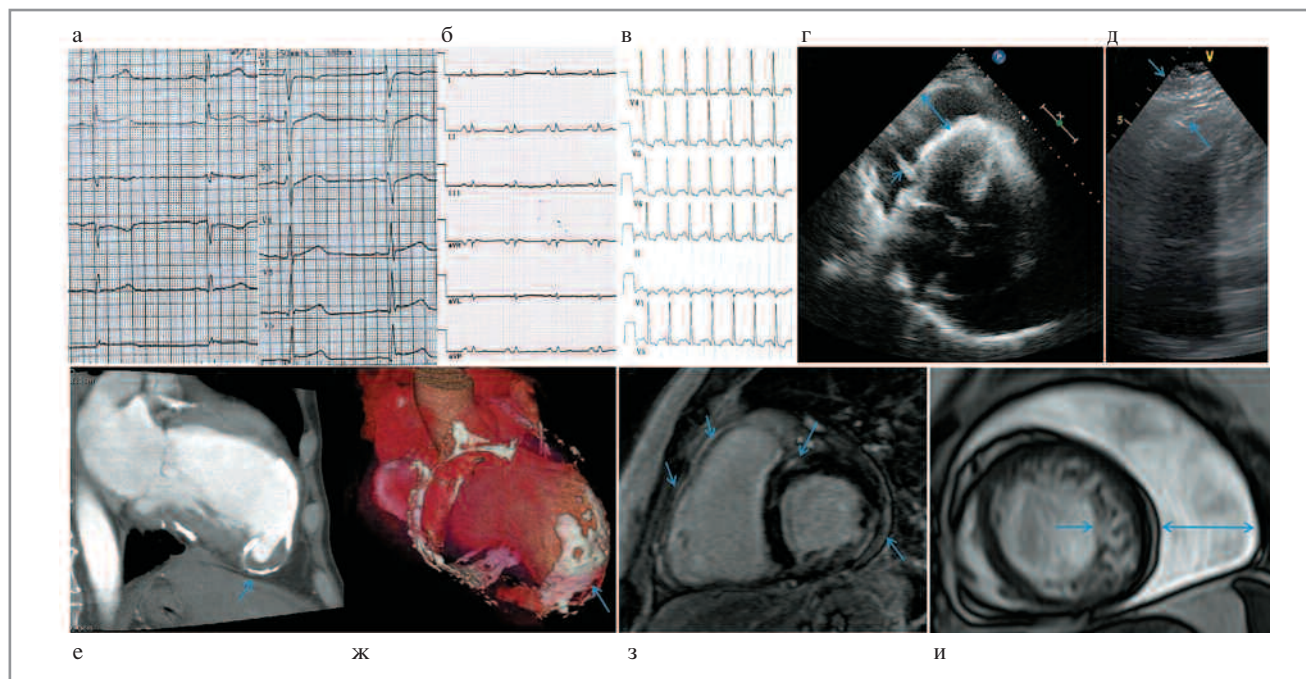


Рис. 2. Неинвазивная инструментальная диагностика при перикардитах различной этиологии: а – ЭКГ больного с острым вирусным миоперикардитом (скорость записи 50 мм/с): диффузный подъем сегмента ST (отведения II, III, aVF, V₃–V₆); б – ЭКГ больного с констриктивным перикардитом (скорость записи 25 мм/с): снижение вольтажа комплекса QRS, признаки гипертрофии предсердий; в – ЭКГ больного 28 лет с лейкокластическим васкулитом, тредмил-тест (скорость записи 25 мм/с): частота сердечных сокращений 140 уд/мин, ишемическая депрессия сегмента ST; г – ЭхоКГ при подостром туберкулезном перикардите с большим выпотом (стрелки: размер выпота и нити фибрина в полости перикарда); д – ЭхоКГ при констриктивном туберкулезном перикардите (стрелки – резко утолщенные, спаянные листки перикарда); е, ж – МСКТ больного с ложной аневризмой ЛЖ (стрелки) и констриктивным кальцинированным перикардитом в исходе синдрома Дресслера; з – МРТ больного с миоперикардитом (стрелки – отсроченное контрастирование гадолиния) и аритмогенной дисплазией правого желудочка; и – МРТ больной с некомпактным миокардом ЛЖ (левая стрелка) и массивным выпотом в перикарде (правая стрелка) после лучевой/химиотерапии по поводу лимфогранулематоза.

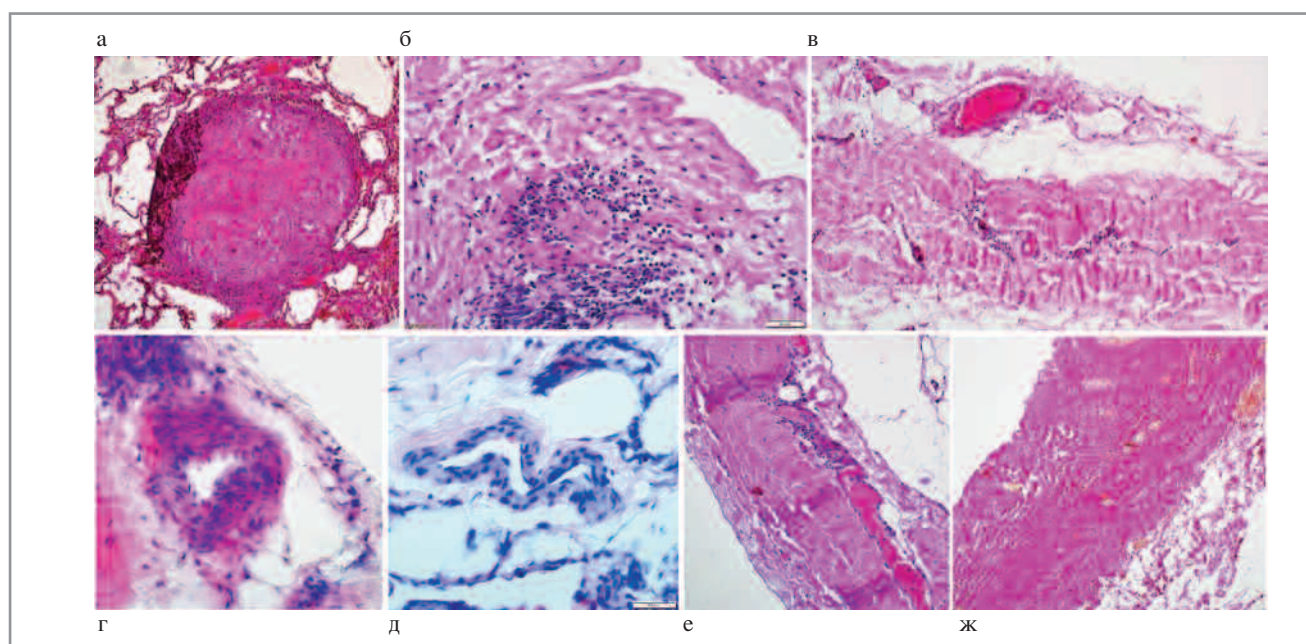


Рис. 3. Морфологическая диагностика при перикардитах различной этиологии: микропрепараты биоптатов ВГЛУ (а), миокарда ЛЖ (б), перикарда (в–ж), малое (а, в, е, ж) и большое (б, г, д) увеличение, а–е – окраска гематоксилином-эозином, ж – по Ван Гизону; а – туберкулезная гранулема с казеозным некрозом; лимфоцитарный миокардит (б) и перикардит (в) при эндокардите Леффлера; г, д – лейкокластический васкулит в перикарде; е, ж – выраженный склероз и остаточная лимфоцитарная инфильтрация вследствие фибропластического перикардита после лучевой/химиотерапии.

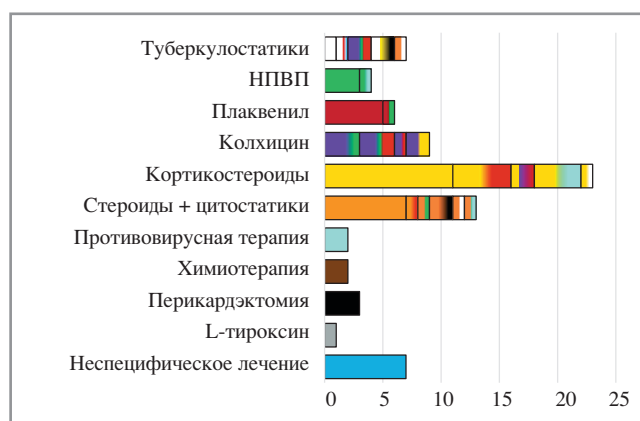


Рис. 5. Частота назначения основных видов лечения у больных с перикардитами.

К статье А.А. Шмальца, С.В. Горбачевского. «Возможности и ограничения для начальной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии в Российской Федерации» (с. е80)

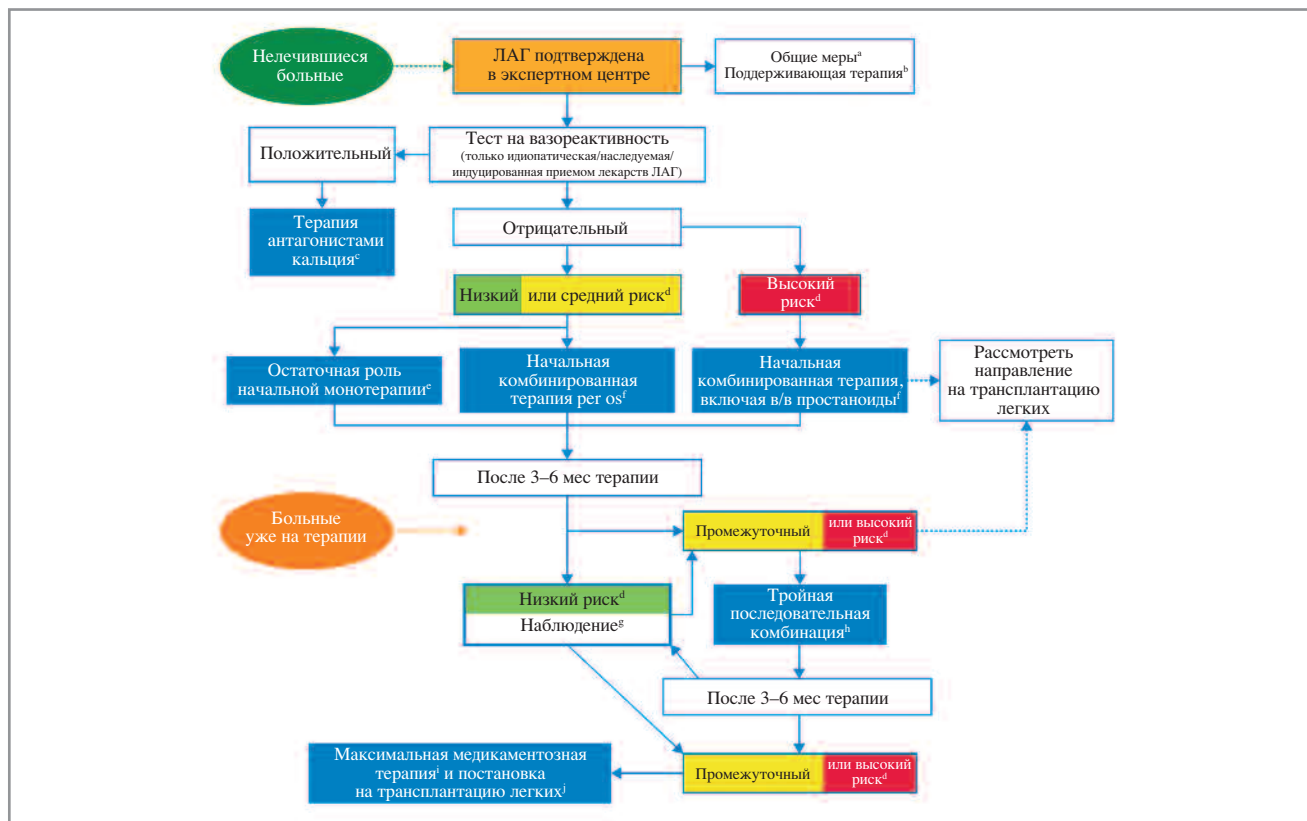


Рис. 1. Алгоритм лечения ЛАГ, 6-й Всемирный симпозиум по ЛГ, 2018 г. [11].

Примечание. в/в – внутривенно, п/к – подкожно; ^{а-г, ж} – согласно рекомендациям ESC/ERS, 2015 [4]; ^з – максимальная медикаментозная терапия – тройная комбинированная, включая п/к или в/в простагландины (при высоком риске предпочтительно в/в).

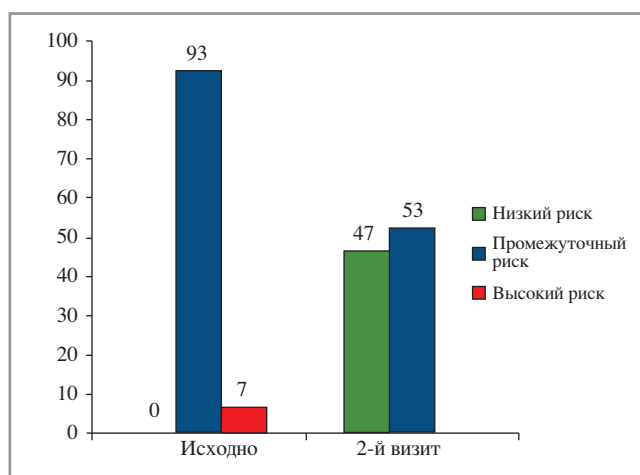


Рис. 2. Изменение степени риска ЛАГ при начальной комбинированной терапии мацитентаном и риоцигуатом у ранее не получавших специфического лечения пациентов (%). Исходно 93% пациентов имели промежуточный, 7% – высокий риск. В среднем через $13,7 \pm 3,6$ мес терапии у 47% больных наблюдался низкий, у 53% – промежуточный риск [29].

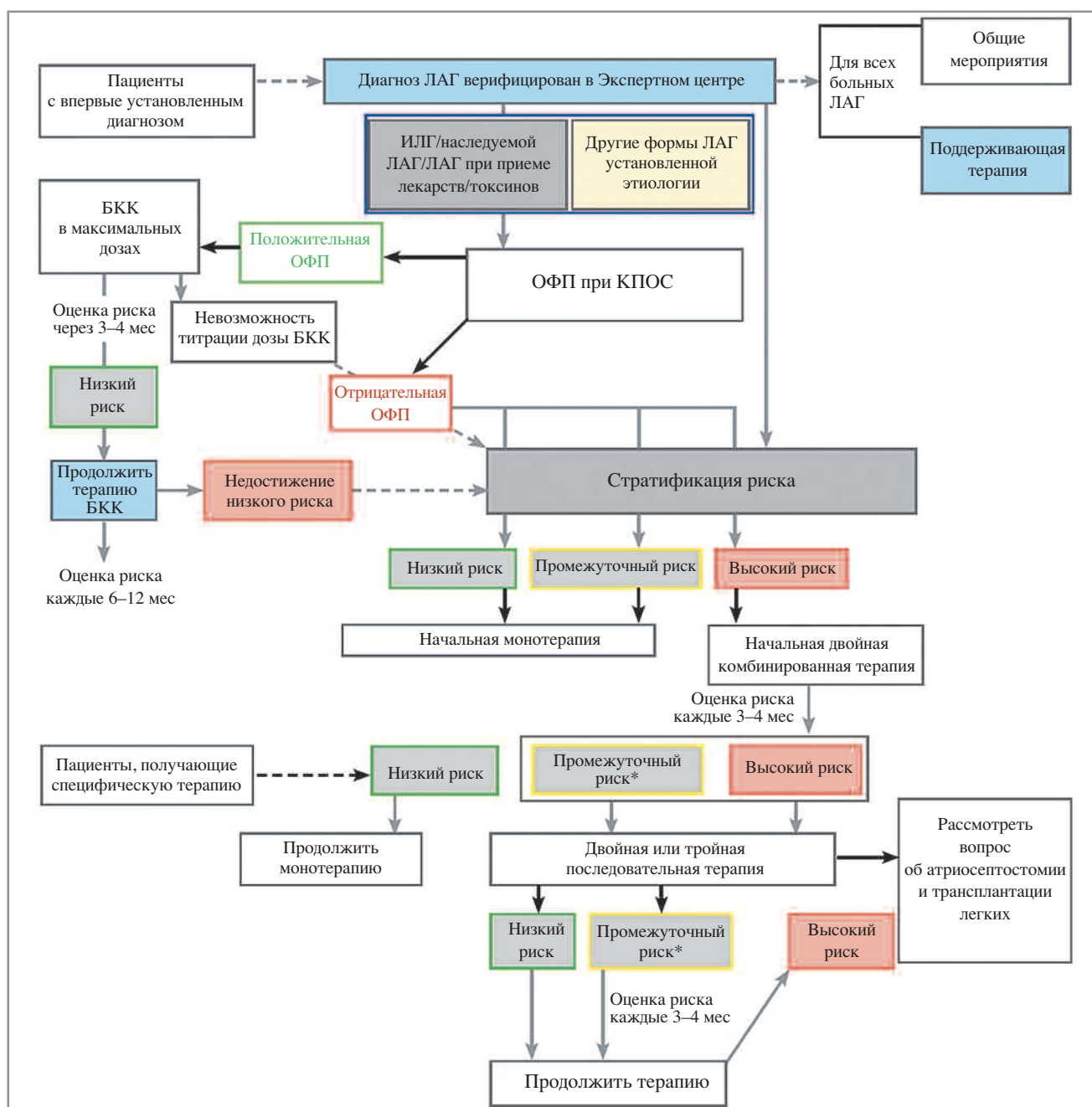


Рис. 4. Алгоритм лечения ЛАГ, Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению ЛГ-2019 [12].

Примечание. ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия, ОПП – острая фармакологическая проба, КПОС – катетеризация правых отделов сердца, БКК – блокаторы кальциевых каналов.

*При невозможности достижения максимальных доз БКК назначение совместно с АРЭ; *рассмотреть возможность стратегии переключения иФДЭ-5 → стимуляторы растворимой гуанилатциклазы.

К статье А.В. Емельянова и соавт. «Диагностика и лечение наследственного ангиоотека с нормальным уровнем C₁-ингибитора» (с. е86)

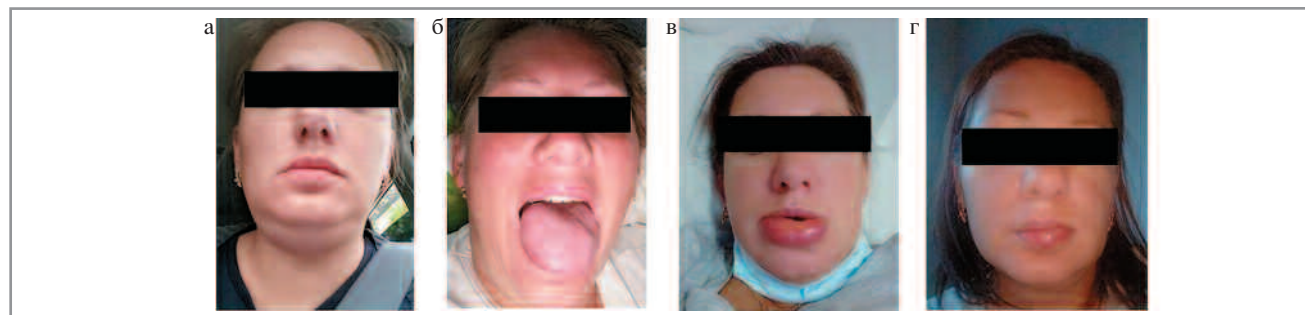


Рис. 2. Пациентка Б. (а) с ангиоотеками языка (б), гижней губы (в), лица (г): собственное наблюдение. Фотографии публикуются с разрешения пациентки.

К статье О.Ю. Фоменко и соавт. «Протокол функционального обследования аноректальной зоны и классификация нарушений: международный консенсус и Российские рекомендации» (с. e105)

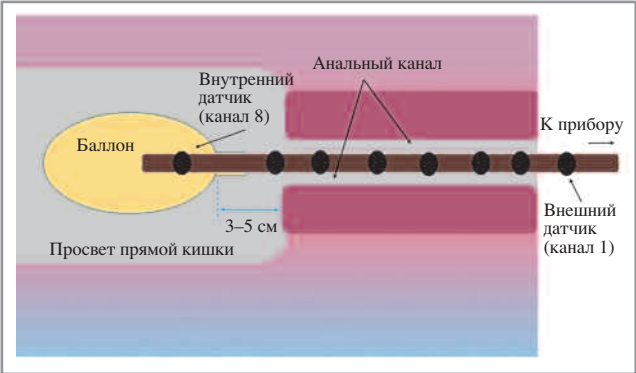


Рис. 1. Схема расположения зонда для проведения АРМ.

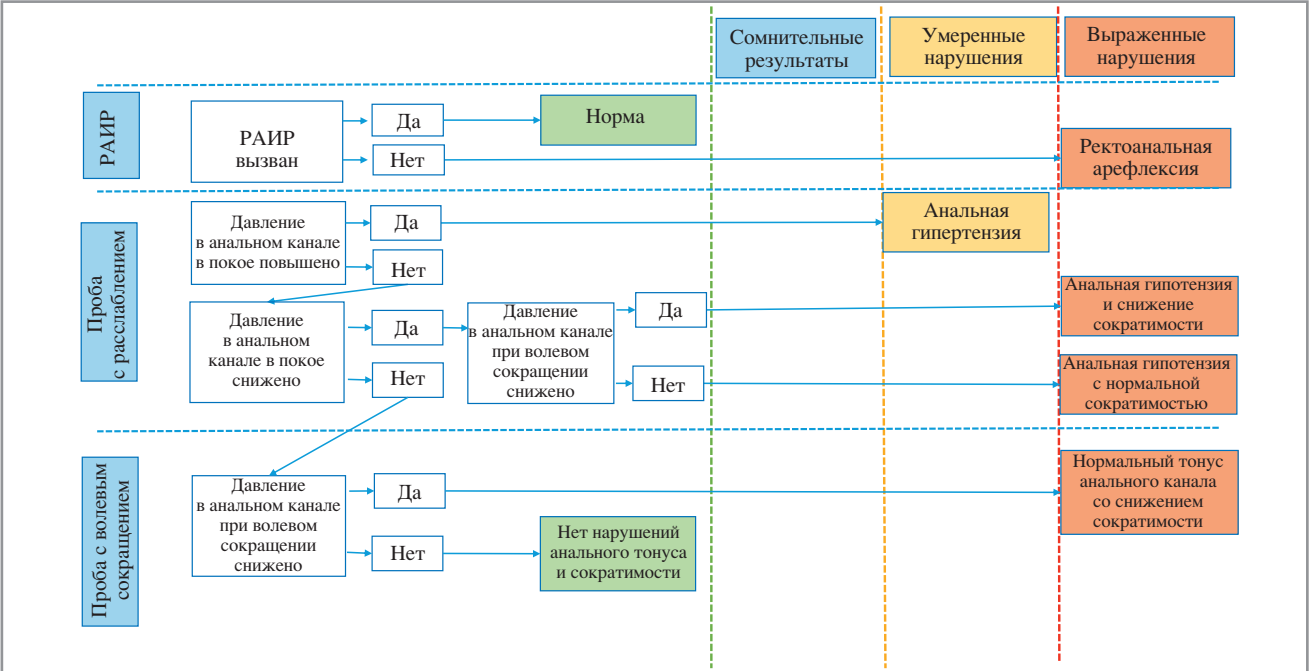


Рис. 3. Лондонская классификация, часть 1 (нарушение РАИР) и часть 2 (нарушения тонуса и сократительной способности мышц ануса).

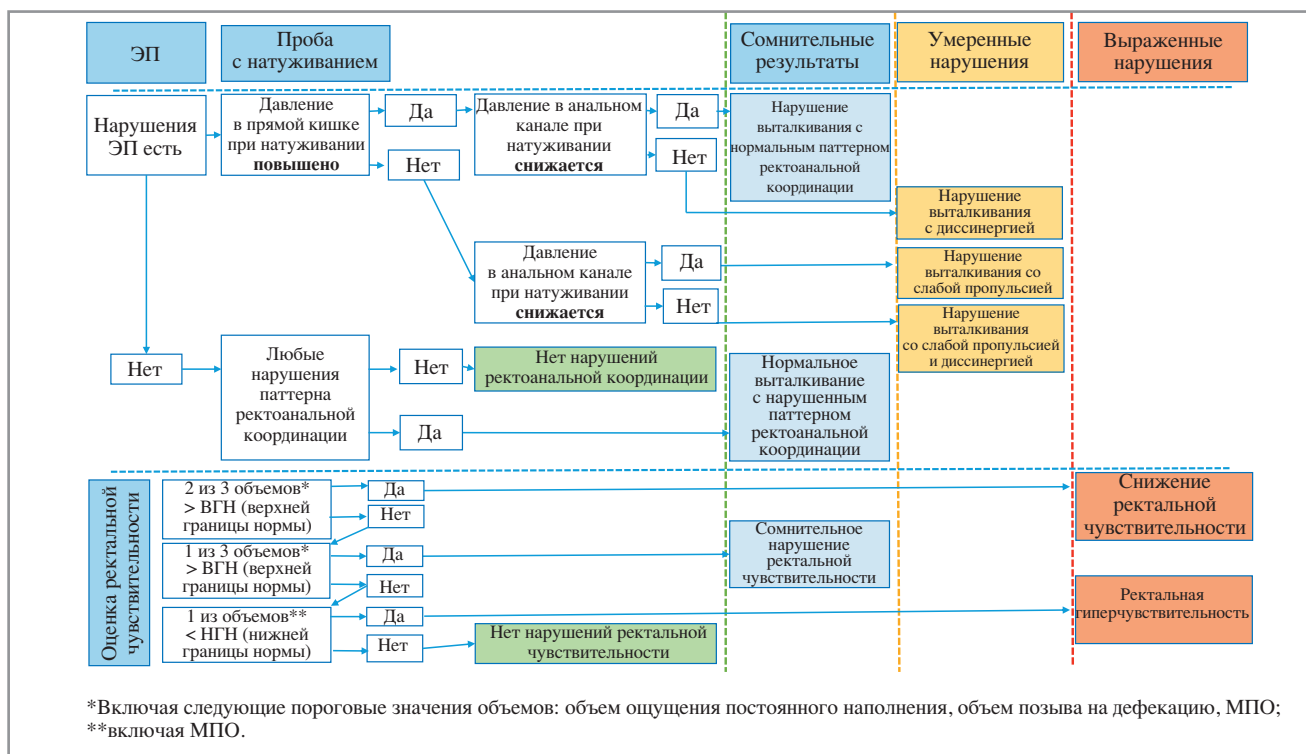


Рис. 4. Лондонская классификация, часть 3 (нарушения ректоанальной координации) и часть 4 (нарушения ректальной чувствительности).

К статье М.А. Саидовой и соавт. «Сравнительные возможности метода спекл-трекинг-эхокардиографии в двумерном и трехмерном режимах в выявлении субклинической кардиотоксичности у больных раком молочной железы» (с. e142)

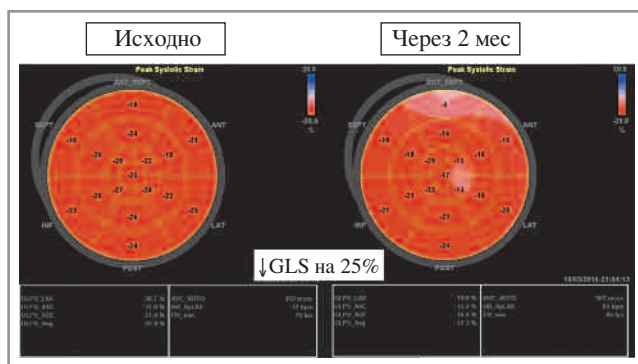
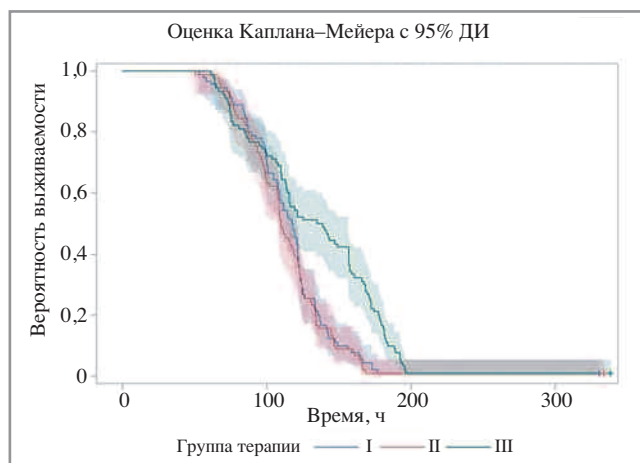


Рис. 4. Применение метода СТЭ в двумерном режиме у больной РМЖ с АГ до и после ХТ. Презентация в виде «бычьего глаза».

К статье Д.А. Лиознова и соавт. «Практика применения отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции» (с. е160)



Кривая анализа выживаемости Каплана–Мейера времени до нормализации температуры от момента появления первых симптомов заболевания по группам.

К статье А.Л. Хохлова и соавт. «Влияние физико-химических свойств на фармакокинетические параметры нового представителя бензотиазинонов – противотуберкулезного препарата макозинов» (с. е165)

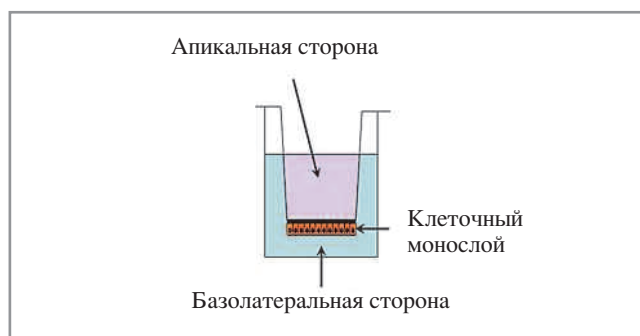


Рис. 1. Схема лунки в 96-луночном планшете MultiScreen Saco-2 (Millipore Corp., USA) для изучения транспорта веществ через клеточный монослой.

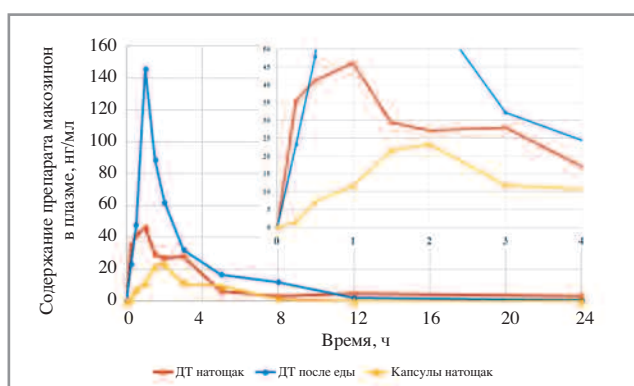


Рис. 2. Усредненные фармакокинетические кривые макозинона ДТ в дозе 160 мг/на собаку, после дозирования на фоне приема пищи (II этап исследования) и натошак (I этап исследования), а также капсул, 80 мг в дозе 160 мг/на собаку, при введении их натошак в исследованиях *in vivo* у собак.

К статье *Е.А. Лосика и соавт.* «Клинический случай сочетанной генетической патологии (семейная гиперхолестеринемия – синдром Жильбера)» (с. e180)

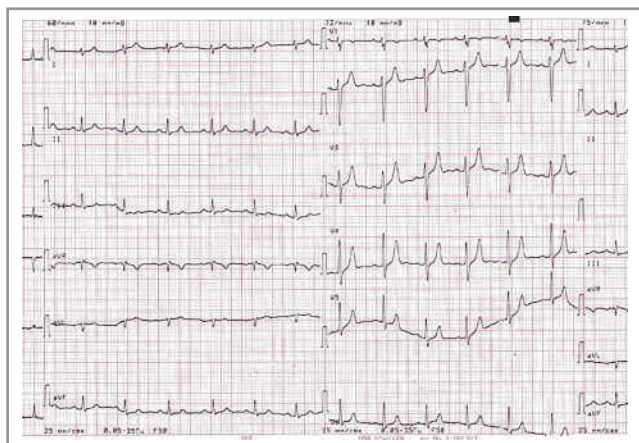


Рис. 1. Электрокардиограмма пациента.

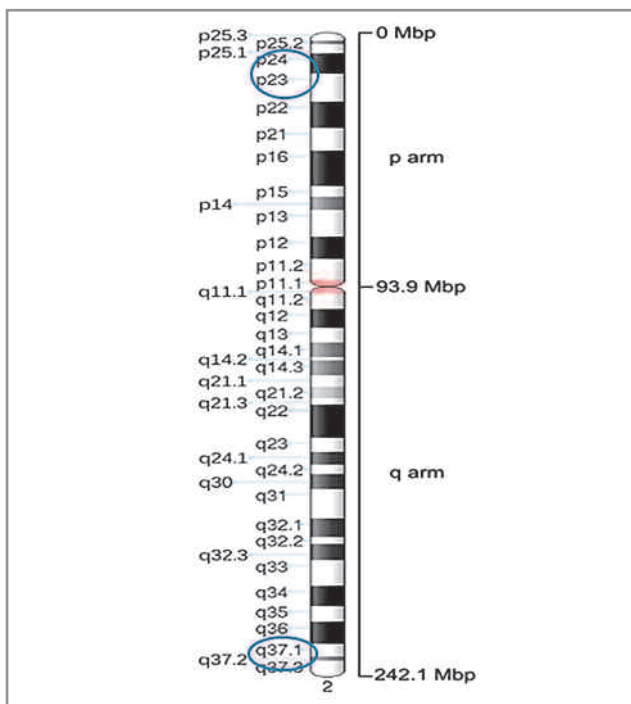


Рис. 4. Хромосома 2. Указаны локусы генов выявленных мутаций.

Примечание. p24-p23 – сегменты короткого плеча 2-й хромосомы; q37.1 – сегмент длинного плеча 2-й хромосомы.

К статье *Т.Ю. Демидовой, В.В. Титовой* «Инсулиноterapia – персонализированный подход к управлению гликемией при сахарном диабете» (с. е201)

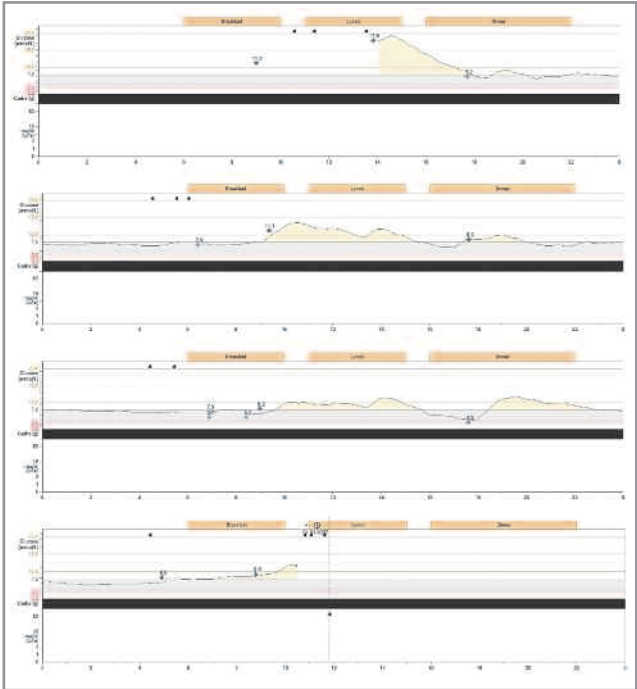


Рис. 1. Непрерывное мониторирование гликемии пациента М. при инициации базисно-болюсной инсулинотерапии.

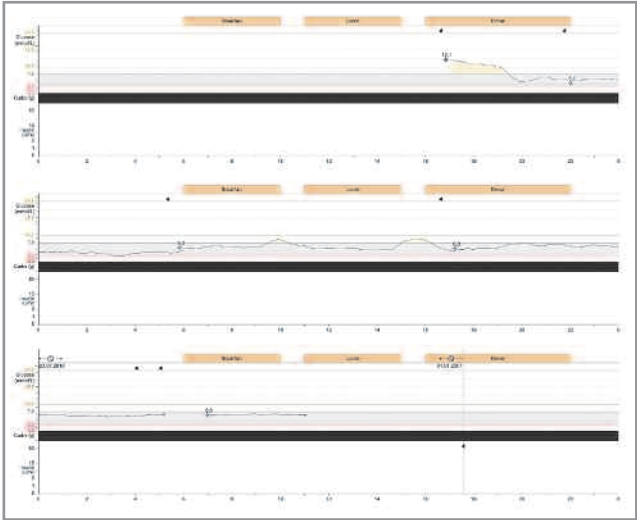


Рис. 2. Непрерывное мониторирование гликемии пациента М. на фоне титрации доз инсулина.

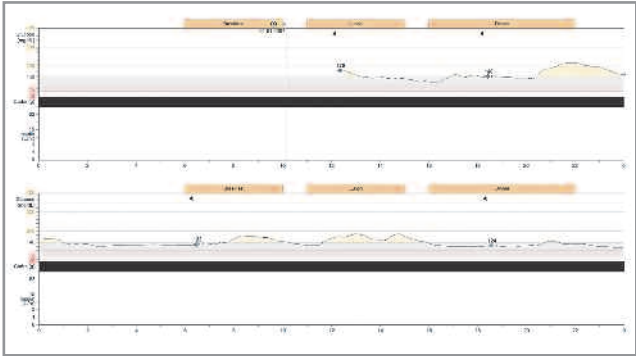


Рис. 3. Непрерывное мониторирование гликемии пациента К. на фоне лечения ПССП.

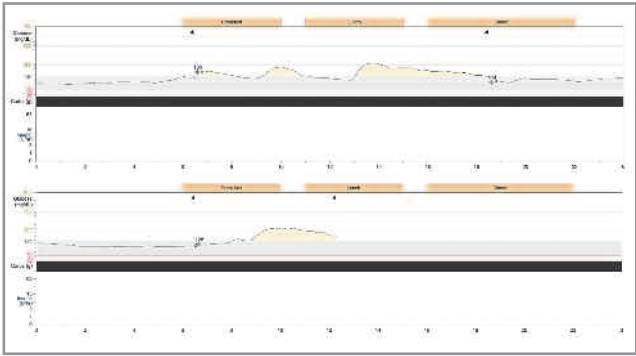


Рис. 4. Непрерывное мониторирование гликемии пациента К. при инициации базальной инсулинотерапии.

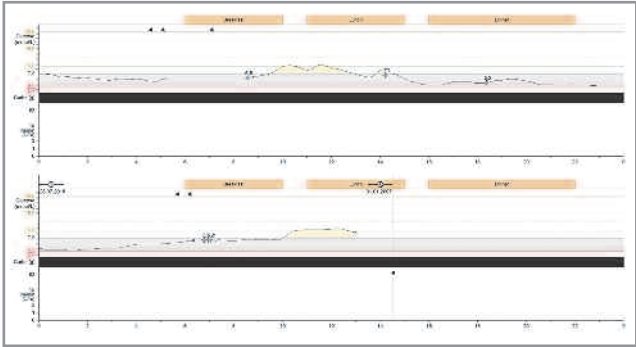


Рис. 5. Непрерывное мониторирование гликемии пациента К. на фоне титрации дозы базального инсулина.

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
Стартовая доза			+2 ЕД			+2 ЕД
Пн	Вт	+2 ЕД	Чт	Пт	+2 ЕД	Вс

Рис. 6. Управляемый пациентом алгоритм титрации дозы базального инсулина (М. Davies, 2005).



Рис. 1. Структура ADAMTS13.

Примечание. Met – металлопротеиназный домен, Dis – дезинтегрин-подобный домен, CysR (Cysteine Rich) – богатый цистеином домен, Spa (Spacer) – спейсерный домен, CUB-домены, T1-T8 – повторы тромбоспондина 1 типа.

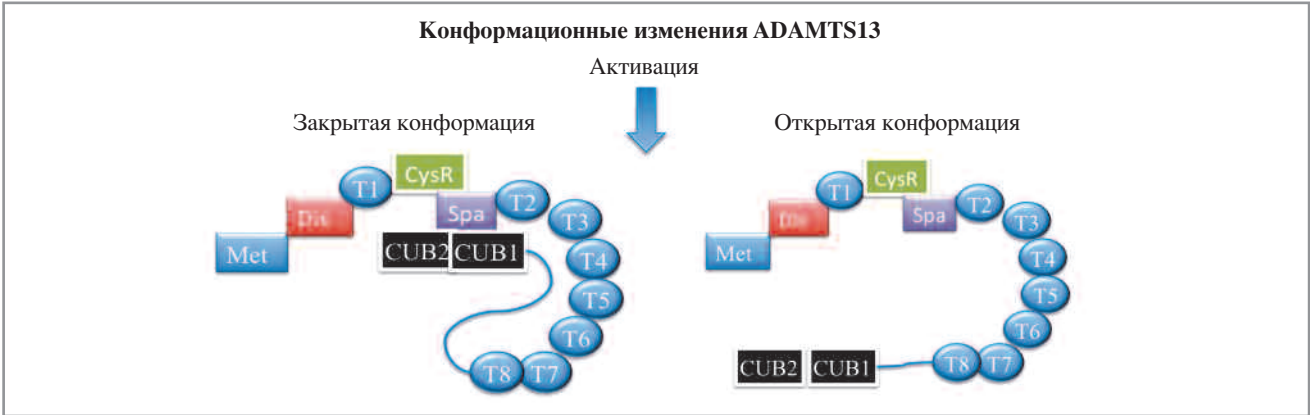


Рис. 2. Переход в результате активации ADAMTS13 из закрытой конформации (спейсер связан с CUB-доменами) в открытую конформацию.