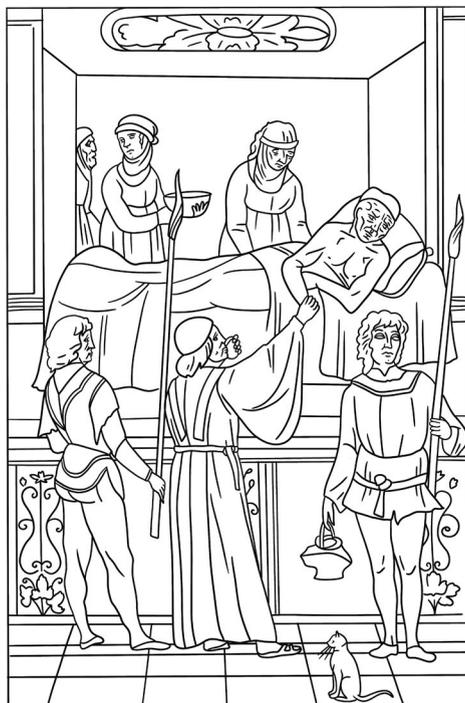


TER-ARKHIV.RU

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



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 93

—
12.2021

CONSILIUM | OmniDoctor
MEDICUM

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

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

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства образования и науки РФ
журнал «Терапевтический архив» включен
в Перечень ведущих рецензируемых научных
журналов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публика-
ция основных результатов диссертационных ис-
следований на соискание ученых степеней док-
тора 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. 335)
n.lazareva@omnidocor.ru

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

По вопросам публикаций:
e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мож-
ет не совпадать с мнением редакции. К публика-
ции принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авторов
и договором публичной оферты можно ознакомиться
на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное вос-
произведение материалов, опубликованных в жур-
нале, допускается только с письменного разрешения
издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 21.12.2021
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 10 000 экз.
Свободная цена

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

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 93

12.2021

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



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



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

Vario (разное)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **И.Е. ЧАЗОВА**, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)

И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.В. МОИСЕЕВ, д.м.н., проф.

Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)

В.В. ФОМИН, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.

А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.

М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),

Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),

Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛЯНЦЕВ (Москва),

В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),

В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва),

В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток), Ю.П. НИКИТИН (Новосибирск),

А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),

К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),

А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), А.В. СТАРОДУБОВА (Москва),

Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), J.P. GISBERT (Мадрид, Испания),

R. KREUTZ (Берлин, Германия), M. LEJA (Рига, Латвия),

K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),

M. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)

is a peer-reviewed medical scientific and practical Journal.

Published 12 times a year.

Founded in 1923.

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

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

Founder: Terapevt 92

Publisher: Consilium Medicum

**Publisher’s address: P.O. box 106,
Moscow, Russia**

**CONSILIUM
MEDICUM**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)

n.lazareva@omnidocor.ru

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 322)

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

Catalogue “Pressa Rossii”

43069 for individual subscribers

Signed to print: 21.12.2021

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 10 000 copies.

Free price

Printing House:

Tverskoi Pechatnyi Dvor

82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 93

12.2021

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



*“Therapeutic Archive” was awarded
the S.P. Botkin Medal by Presidium
of the RAMS*



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

Vario (various)

EDITORIAL BOARD

**Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor,
Academician of RAS**

S.A. BOYTISOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)

I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. MALEEVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.V. MOISEEV, M.D., Ph.D., Professor

E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)

V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),

D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),

E.V. VOLCHKOVA (Moscow), S.P. GLIANTSEV (Moscow),

V.P. ZAITSEV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),

V.N. KOVALENKO (Kiev), L.P. MENDELEEVA (Moscow),

V.A. NEVZOROVA (Vladivostok), Yu.P. NIKITIN (Novosibirsk),

A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),

K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),

A.I. SINOPALNIKOV (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),

A.S. TRUKHMANOV (Moscow), A.V. STARODUBOVA (Moscow),

E.I. SHMELEV (Moscow), J.P. GISBERT (Madrid, Spain),

R. KREUTZ (Berlin, Germany), M. LEJA (Riga, Latvia),

K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

А.И. Парфенов, О.В. Князев, А.Ф. Бабаян, А.В. Каграманова
Низкая приверженность лечению – слабое звено в цепи проблем язвенного колита

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Н.К. Брель, О.В. Груздева, А.Н. Коков, В.Л. Масенко, Ю.А. Дылева, Е.В. Белик, О.Л. Барбараш
Взаимосвязь висцерального ожирения и коронарного кальциноза при ишемической болезни сердца

О.В. Князев, С.Г. Хомерики, А.В. Каграманова, А.А. Лищинская, О.А. Смирнова, К.К. Носкова, А.И. Парфенов
Достижение гистологической ремиссии язвенного колита при комбинированной антицитокиновой и клеточной терапии

А.А. Сафиуллина, Т.М. Ускач, С.В. Добровольская, М.А. Саидова, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко
Ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными модуляторами сердечной сократимости

В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина, Р.Г. Гатаулин, К.А. Оганесян, А.Е. Покровская, К.К. Осадчий
Значение матриксных металлопротеиназ в развитии фибрилляции предсердий при ожирении

А.Л. Комаров, О.О. Шахматова, В.В. Коробкова, Э.В. Курилина, А.Г. Шулешиова, Е.П. Панченко
Состояние слизистой оболочки желудка у больных с ишемической болезнью сердца с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений (регистр REGATTA-1)

И.В. Маев, Е.В. Баркалова, Д.Н. Андреев, М.А. Овсепян, П.Р. Мовтаева, О.В. Зайратьянц
Комплексная оценка характера эзофагеальной ацидификации и моторной функции у пациентов с пищеводом Баррета на фоне применения антисекреторной терапии

В.В. Стельмах, А.Л. Коваленко, В.Б. Попова, Ю.П. Успенский, В.Г. Морозов, Т.Н. Беликова, В.В. Рафальский, Е.А. Антонова
Результаты мультицентрового открытого сравнительного рандомизированного исследования III фазы REM-Chol-III-16 у пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени

А.Р. Исанбаева, Г.М. Сахаутдинова
Оценка терапевтической эффективности различных препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа

А.В. Наумов, Н.М. Воробьева, Н.О. Ховасова, В.И. Мороз, А.Д. Мешков, Т.М. Маневич, О.Н. Ткачева, Ю.В. Котовская, Е.В. Селезнева, Л.Н. Овчарова
Распространенность остеоартрита и его ассоциации с гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ

EDITORIAL ARTICLE

1419 *Asfold I. Parfenov, Oleg V. Knyazev, Anait F. Babayan, Anna V. Kagramanova*
Low adherence to treatment is a weak link in the problems of ulcerative colitis

ORIGINAL ARTICLES

1428 *Natalia K. Brel, Olga V. Gruzdeva, Alexander N. Kokov, Vladislava L. Masenko, Yulia A. Dyleva, Ekaterina V. Belik, Olga L. Barbarash*
Relationship of visceral obesity and coronary calcinosis in ischemic heart disease

1435 *Oleg V. Knyazev, Sergey G. Khomeriki, Anna V. Kagramanova, Albina A. Lishchinskaya, Olga A. Smirnova, Karina K. Noskova, Asfold I. Parfenov*
Histological remission of ulcerative colitis with combined anti-cytokine and cell therapy

1443 *Alfiya A. Safullina, Tatiana M. Uskach, Svetlana V. Dobrovolskaya, Marina A. Saidova, Igor V. Zhiron, Sergey N. Tereshchenko*
Myocardial remodeling in patients with chronic heart failure and implanted cardiac contractility modulators

1451 *Valerii I. Podzolkov, Aida I. Tarzimanova, Anna E. Bragina, Radik G. Gataulin, Karine A. Oganesyanyan, Anna E. Pokrovskaya, Konstantin K. Osadchy*
The importance of matrix metalloproteinases in the development of atrial fibrillation in obesity

1457 *Andrei L. Komarov, Olga O. Shahmatova, Valeriia V. Korobkova, Ella V. Kurilina, Alla G. Shuleshova, Elizaveta P. Panchenko*
Gastric mucosa condition in patients with coronary artery disease and high risk of gastrointestinal bleeding (register REGATTA-1)

1463 *Igor V. Maev, Elena V. Barkalova, Dmitry N. Andreev, Mariia A. Ovsepiyan, Petimat R. Movtaeva, Oleg V. Zayratyants*
Complex assessment of esophageal acidification and motor function in patients with Barrett's esophagus on antisecretory therapy

1470 *Viktoriia V. Stel'makh, Aleksey L. Kovalenko, Veronika B. Popova, Yury P. Uspenskiy, Viacheslav G. Morozov, Tatiana N. Belikova, Vladimir V. Rafalskiy, Elizaveta A. Antonova*
The results of phase III multicenter open randomized controlled study REM-Chol-III-16 in patients with intrahepatic cholestasis syndrome caused by chronic diffuse liver diseases

1477 *Albina R. Isanbaeva, Giulnar M. Sakhaudina*
Evaluation of therapeutic efficiency of various drugs of ursodeoxycholic acid in the treatment of biliary sludge

1482 *Anton V. Naumov, Natalya M. Vorobyeva, Natalia O. Khovasova, Viktoriia I. Moroz, Alexey D. Meshkov, Tatiana M. Manevich, Olga N. Tkacheva, Yulia V. Kotovskaya, Elena V. Selezneva, Lilia N. Ovcharova*
The prevalence of osteoarthritis and its association with geriatric syndromes in people over 65: data from the Russian epidemiological study EVKALIPT

Г.П. Арутюнов, Ю.М. Лопатин, А.С. Аметов, Ф.Т. Агеев, М.Б. Анциферов, С.В. Виллевалде, Н.Г. Виноградова, Г.Р. Галстян, А.С. Галявич, С.Р. Гиляревский, М.Г. Глезер, И.В. Жиров, М.В. Ильин, А.Ю. Лебедева, С.М. Недогода, В.В. Салухов, Е.И. Тарловская, С.Н. Терещенко, И.В. Фомин, Ю.Ш. Халимов, Н.Р. Хасанов, Д.В. Черкашин, С.С. Якушин

Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность: согласованное мнение экспертов по результатам онлайн-совещания и обсуждения исследования EMPEROR-Preserved

И.А. Манто, Е.А. Латышева, Л.Е. Сорокина, Т.В. Латышева

Место шкал и опросников в оценке тяжести течения и подборе долгосрочной профилактики у пациентов с наследственным ангиоотеком

В.А. Невзорова, Т.А. Петричко, И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова от имени участников исследования

Состояние функции почек у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением и метаболическими нарушениями на фоне терапии азилсартана медоксомилом

Е.А. Пядушкина, Е.В. Деркач

Анализ доступности фиксированных комбинаций доз в антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Ф.С. Свиридов, Н.А. Бодунова, А.М. Данишевич, М.М. Литвинова

Мутация гена рецептора фактора некроза опухоли *TNFRSF13B* у взрослого пациента с общей вариабельной иммунной недостаточностью. Клиническое наблюдение

В.А. Головачева, А.А. Головачева, В.А. Парфенов

Терапия при хронической мигрени: междисциплинарный подход. Клиническое наблюдение

ОБЗОРЫ

О.Ю. Миронова, М.А. Исайкина, С.А. Хасиева

Атеросклероз и сердечно-сосудистый риск у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

М.А. Осадчук, А.А. Свистунов, Д.В. Балашов, М.М. Осадчук

Функциональная диспепсия: многоликая проблема гастроэнтерологии

С.Н. Терещенко, Т.М. Ускач

Стратегии лечения пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью

О.А. Шавловская

Хондроитина сульфат в терапии пациентов с хронической болью при остеоартрите в свете актуальных клинических рекомендаций

С.Н. Мосолов, Е.Ю. Федорова

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при биполярном расстройстве. Клинико-социальные факторы

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИЙ

Антиагреганты и COVID-19: применение в качестве профилактики артериальных сосудистых осложнений в разные периоды заболевания

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

О.В. Князев, А.В. Каграманова, А.И. Парфенов

Язвенный колит. К 180-летию описания Карлом Рокитанским

1491 *Gregory P. Arutyunov, Yuri M. Lopatin, Aleksandr S. Ametov, Fail T. Ageev, Mikhail B. Antsiferov, Svetlana V. Villevalde, Nadezhda G. Vinogradova, Gagik R. Galstyan, Albert S. Galyavich, Sergey R. Gilyarevskiy, Maria G. Glezer, Igor V. Zhirov, Mikhail V. Ilyin, Anastasiya Iu. Lebedeva, Sergey M. Nedogoda, Vladimir V. Salukhov, Ekaterina I. Tarlovskaya, Sergey N. Tereshchenko, Igor V. Fomin, Iurii Sh. Khalimov, Niaz R. Khasanov, Dmitriy V. Cherkashin, Sergey S. Yakushin*
Empagliflozin and heart failure: position paper of the experts on the results of the online meeting and discussion of the EMPEROR-Preserved Trial

1498 *Irina A. Manto, Elena A. Latysheva, Leya E. Sorokina, Tatiana V. Latysheva*

The place of scales and questionnaires in assessing the disease's severity and the long-term prophylaxis's prescribing in patients with hereditary angioedema

1510 *Vera A. Nevzorova, Tatiana A. Petrichko, Irina E. Chazova, Juliya V. Zhernakova on behalf of the research participants*

The assessment of renal function during the therapy of arterial hypertension with azilsartan medoxomil in patients with obesity or overweight and concomitant metabolic disorders

1516 *Elena A. Pyadushkina, Elena V. Derkach*

The analysis of the availability of fixed-dose combinations in antiretroviral therapy for HIV infection in the Russian Federation

CASE REPORTS

1522 *Philipp S. Sviridov, Natalia A. Bodunova, Anastasiia M. Danishevich, Mariia M. Litvinova*

TNFRSF13B gene mutation in adult patient with common variable immunodeficiency. Case report

1528 *Veronika A. Golovacheva, Anzhelika A. Golovacheva, Vladimir A. Parfenov*

Chronic migraine treatment: multidisciplinary approach. Case report

REVIEWS

1533 *Olga Iu. Mironova, Mariia A. Isaikina, Sofia A. Khasieva*
Atherosclerosis and cardiovascular risk in patients with inflammatory bowel disease

1539 *Mikhail A. Osadchuk, Andrei A. Svistunov, Dmitrii V. Balashov, Maksim M. Osadchuk*

Functional dyspepsia: a multifaceted problem in gastroenterology

1545 *Sergei N. Tereshchenko, Tatiana M. Uskach*

Treatment strategies for patients with atrial fibrillation and chronic heart failure

1551 *Olga A. Shavlovskaya*

Chondroitin sulfate in therapy osteoarthritis chronic pain patients according to actual clinical recommendations

1556 *Sergey N. Mosolov, Elizaveta Yu. Fedorova*

The risk of developing cardiovascular disease in bipolar disorder. Clinical and social factors

CONFERENCE PROCEEDINGS

1562 Antiplatelet drugs and COVID-19: use for prevention of arterial vascular complications in different time periods of the disease

HISTORY OF MEDICINE

1564 *Oleg V. Knyazev, Anna V. Kagramanova, Asfold I. Parfenov*
Ulcerative colitis. To the 180th anniversary of the description by Karl Rokytansky

Низкая приверженность лечению – слабое звено в цепи проблем язвенного колита

А.И. Парфенов¹, О.В. Князев^{✉1-3}, А.Ф. Бабаян¹, А.В. Каграманова¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Выявить факторы приверженности лекарственной терапии больных язвенным колитом (ЯК), связанные с пациентом.

Материалы и методы. Исследование выполнено в отделении лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» с 2019 по 2021 г. путем анкетирования 1089 пациентов с ЯК. Выявляли пациентов с высокой (ВПТ) и низкой приверженностью терапии (НПТ).

Результаты. По данным анкетирования пациентов с НПТ оказалось 596 (59,6%), с ВПТ – 404 (40,4%); $p < 0,001$. В группе ВПТ (100%) преобладали женщины – 297 (73,5%); $p < 0,001$, пациенты с длительностью ЯК более 5 лет – 305 (75,5%) и внекишечными проявлениями – 261 (64,6%); $p < 0,001$. В группе НПТ все больные имели вредные привычки, не соблюдали диету и были моложе 44 лет ($p < 0,001$). Частота обострений ЯК более 1 раза год была выше в группе НПТ – 430 (72,1%) пациентов против 137 (33,9%) пациентов в группе ВПТ ($p < 0,001$). Частота хирургических операций в группе НПТ – 12 (2,0%), в группе ВПТ – 2 (0,5%); $p < 0,001$.

Заключение. Среди пациентов с ЯК около 60% имели НПТ. С ВПТ достоверно ассоциируются женщины, проживающие в семье, неработающие, имеющие внекишечные проявления и право на бесплатное лекарственное обеспечение. С НПТ связаны мужчины с высшим образованием в возрасте до 44 лет, с осложненным течением ЯК, получающие системные глюкокортикостероиды, имеющие вредные привычки (курение, алкоголь).

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, приверженность терапии, язвенный колит

Для цитирования: Парфенов А.И., Князев О.В., Бабаян А.Ф., Каграманова А.В. Низкая приверженность лечению – слабое звено в цепи проблем язвенного колита. Терапевтический архив. 2021;93(12):1419–1427. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201172

EDITORIAL ARTICLE

Low adherence to treatment is a weak link in the problems of ulcerative colitis

Asfold I. Parfenov¹, Oleg V. Knyazev^{✉1-3}, Anait F. Babayan¹, Anna V. Kagramanova¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Ryzikh State Scientific Center for Coloproctology, Moscow, Russia;

³Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To determine factors of adherence to treatment in patients with ulcerative colitis (UC).

Materials and methods. The study was performed in the department of treatment of inflammatory bowel diseases in Loginov Moscow Clinical Scientific Center from 2019 till 2021 years by surveying 1089 patients with UC. This analysis revealed patients with high adherence (HAP) and low adherence to treatment (LAP).

Results. In the survey analysis was determined, that there were more low-adherence patients, than high-adherence patients [596 (59.6%) and 404 (40.4%), respectively, ($p < 0.001$)]. In the group of HAP (100%) were 297 women (73.5%) and 107 (26.5%) men ($p < 0.001$). Also in this group prevailed patients with duration of disease more 5 years 305 (75.5%) and extraintestinal manifestations – 261 (64.6%); $p < 0.001$. In the group of LAP (100%) were more patients younger 44 years, with bad habits and who did not follow diet ($p < 0.001$). The rate of UC recurrence more than 1 time per year was higher in LAP group – 430 (72.1%), versus 137 (33.9%) patients in HAP ($p < 0.001$). The frequency of surgical procedures in UC patients was significantly higher in LAP – 12 (2.0%) in comparison with 2 (0.5%) in HAP group ($p < 0.001$).

Conclusion. In our study was determined, that among UC patients, examined in the department of inflammatory bowel diseases, 60% patients had low adherence to treatment. High adherence to the treatment is statistically significantly associated with female gender, family accommodation, non-working patients, extraintestinal manifestations, additional medical maintenance. Low adherence to the treatment is associated with steroids, male gender, age less than 44 year, bad habits (smoking, alcohol consumption), higher education, complicated UC and frequency of recurrences.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Князев Олег Владимирович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих», вед. науч. сотр. ГБУ НИИОЗММ. Тел.: +7(495)304-30-14; e-mail: oleg7@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7250-0977

Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-9782-4860

Бабаян Анаит Фахрадовна – врач-гастроэнтеролог отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-7838-1016

Каграманова Анна Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-3818-6205

✉ **Oleg V. Knyazev.** E-mail: oleg7@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7250-0977

Asfold I. Parfenov. ORCID: 0000-0002-9782-4860

Anait F. Babayan. ORCID: 0000-0001-7838-1016

Anna V. Kagramanova. ORCID: 0000-0002-3818-6205

Keywords: inflammatory bowel disease, adherence to therapy, ulcerative colitis

For citation: Parfenov AI, Knyazev OV, Babayan AF, Kagramanova AV. Low adherence to treatment is a weak link in the problems of ulcerative colitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1419–1427. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201172

Введение

Язвенный колит (ЯК) относится к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) неизвестной этиологии с рецидивирующим течением. Современная стратегия его лечения предусматривает постоянную патогенетическую терапию, целью которой является достижение и поддержание стойкой ремиссии. Эффективность терапии связана с приверженностью больных медикаментозному лечению [1]. Необходимость поддерживающей терапии отмечена в 2003 г. в специальном докладе Всемирной организации здравоохранения [2] и по сей день остается одной из значимых обсуждаемых тем на международных конгрессах.

Приверженность рассматривается как важная терапевтическая составляющая при многих заболеваниях, так как является фактором, влияющим на эффективность терапии, затраты на лечение, риск развития осложнений и прогноз. Отсутствие приверженности терапии у пациентов с хроническими заболеваниями достигает 50% и выше [3, 4].

Под приверженностью лечению понимают степень соответствия поведения пациента рекомендациям, полученным от врача, в отношении приема лекарственных препаратов, соблюдения диеты, изменения образа жизни и посещения врача [2]. Применение способов, повышающих приверженность лечению, обеспечивает более высокую эффективность оказания медицинской помощи пациентам, что в свою очередь способствует повышению качества и продолжительности их жизни и в значительной степени определяет результат терапии. Для повышения эффективности этого показателя необходимо выделить и изучить факторы, ассоциированные с приверженностью, позволяющие выявлять пациентов с риском низкой приверженности лечению.

Это особенно важно для пациентов с ЯК, поскольку их приверженность пожизненно назначаемой фармакотерапии часто играет основную роль в достижении глубокой ремиссии заболевания. Характеристики показателей приверженности больных при этом заболевании сильно отличаются в популяциях взрослых и детей, зависят от способа приема препарата и метода изучения (лабораторные исследования, фармацевтическое обеспечение, отчеты и дневники самоконтроля пациента, интервью, анкетирование и т.д.) [5].

Так, 3-й Европейский консенсус по диагностике и лечению ЯК указывает на то, что решающий фактор, связанный с риском рецидива заболевания, – приверженность терапии [6]. Большинство исследований, в которых оценивалась приверженность лекарственной терапии пациентов с ЯК, сосредоточено на препаратах 5-аминосалициловой кислоты. Авторы сообщали об отсутствии приверженности у 9,5–65% больных [7–9]. Для тиопуринов отсутствие приверженности варьировало от 3,0 до 64,7% [10–14].

Терапия блокаторами фактора некроза опухоли α произвела колоссальный прорыв в лечении больных ВЗК, рефрактерным к стандартным схемам лечения, и позволила поставить новые цели перед врачами-гастроэнтерологами [15]. Например, инфликсимаб продемонстрировал высокую эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях для индукции и поддержания ремиссии как при болезни Крона [16, 17], так и при ЯК [18]. Тем не менее по данным метаанализа она составила 54,3–70,7% [19, 20]. Показатель приверженности адалимумабу, имеющему наиболее удобную подкожную форму применения, составил 83,1%.

Исследования приверженности больных лекарственной, в том числе биологической, терапии подтвердили представление о приоритетном значении соблюдения врачебных рекомендаций в достижении и поддержании ремиссии ВЗК. У пациентов, не соблюдающих рекомендуемые схемы лечения, повышены риски рецидива и госпитализаций, более высокие финансовые расходы на медикаменты [21–23]. Таким образом, вопросы приверженности пациентов лекарственной терапии имеют важное медицинское, социальное и экономическое значение для здравоохранения.

При анализе этого показателя чаще всего изучается приверженность лекарственной терапии конкретным препаратом или группой препаратов [19, 20]. Однако недостаточно исследованы прогностические факторы несоблюдения пациентами медицинских рекомендаций при конкретных нозологических формах ВЗК.

В 2018–2020 гг. мы провели анализ приверженности лекарственной терапии 120 пациентов с ВЗК, находившихся на лечении в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Установлено, что 65% из них имеют низкую приверженность приему назначенных препаратов. С низкой приверженностью лечению ассоциировались:

- а) системные иммуносупрессоры и глюкокортикостероиды (ГКС);
- б) осложненное течение болезни Крона;
- в) частые обострения ВЗК.

С высокой приверженностью достоверно ассоциированы:

- а) женский пол;
- б) получение лекарственных препаратов по Федеральному перечню групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно [24].

Цель исследования – выявить факторы приверженности лекарственной терапии, связанные непосредственно с больным ЯК.

Материалы и методы

Исследование выполнено в отделении лечения ВЗК ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» с 2019 по 2021 г. путем анкетирования 1089 пациентов с ЯК.

Анкетирование. Для оценки приверженности и факторов, влияющих на нее, использована анкета, которая включала паспортную часть, тест Мориски–Грина, валидированный для больных ВЗК, с 8 вопросами, оценивающими приверженность лечению [25–27], факторы риска обострения ЯК (курение, употребление алкоголя, соблюдение диеты), а также вопросы по выявлению основных факторов, снижающих приверженность пациентов.

Первоначально шкала Мориски–Грина предложена для оценки причин несоблюдения антигипертензивной терапии и состояла из 4 пунктов, определявших, соблюдает ли больной рекомендованный порядок приема лекарственных препаратов.

Согласно тесту Мориски–Грина приверженными считались пациенты, набравшие 4 балла, недостаточно приверженными – 3 балла, не приверженными лечению – 2 балла и менее. По результатам тестирования пациенты разделялись на 2 группы: с низкой приверженностью лекарственной терапии (НПТ) и с высокой приверженностью лекарственной терапии (ВПТ).

Больные также заполняли краткую Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), которая рекомендована для первоначального скрининга и оценки тяжести депрессии/тревоги в условиях общемедицинской практики [28]. Отсутствие или наличие невыраженных симптомов тревоги/депрессии оценивалось от 0 до 7 баллов, «субклинические нарушения» – 8–10 баллов и «клинически выраженные нарушения» – 11 баллов и более [29, 30].

Дополнительные методы исследования. Дополнительные лабораторные и инструментальные обследования проводили на современном специализированном лицензированном оборудовании, проходящем регулярную плановую поверку и находящемся в распоряжении соответствующих структурных подразделений ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова».

Для оценки эффективности проводимой терапии в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ЯК [31] пациентам выполняли по индивидуальным клиническим показаниям илеоколоноскопию или гибкую сигмоидоскопию, оценку проводили по шкале K. Schroeder и соавт. [32].

Анализ факторов, влияющих на приверженность лекарственной терапии, проводили в соответствии с предложенным Всемирной организацией здравоохранения принципом разделения их на 5 групп [2]:

- 1) факторы, связанные с врачом и отношением врач–пациент;
- 2) факторы, связанные с пациентом;
- 3) факторы, связанные с заболеванием;
- 4) факторы, связанные с проводимой терапией;
- 5) факторы, связанные с организацией системы здравоохранения.

Анкета заполнялась пациентом собственноручно. Исследование, «Анкета для пациента», «Информация для пациента и формы согласия» одобрены на заседании Ученого совета 03.04.2019 и Локальным этическим комитетом при ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 г. [33].

Статистический анализ. Обработку результатов выполняли с помощью пакета статистических программ Microsoft Office Excel-2003 и Statistica 6.0 с использованием стандартных методов описательной статистики. Количественные показатели с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы (*Me*) и перцентильного ранжирования (25 и 75-й перцентили). При описании взаимосвязи номинальных переменных использовали расчет отношения шансов (ОШ) с поправками и его 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты

Общие данные по пациентам. Всего роздано 1089 анкет. От анкетирования в последующем отказались 89 пациентов. В аналитическую группу включены 1 тыс. пациентов с ЯК, из них 368 (36,8%) мужчин и 632 (63,2%) женщины старше 18 лет, находившиеся в отделении лечения ВЗК. Приверженность пациента терапии, как показано выше, оценивали с помощью модифицированного теста Мориски–Грина; 370 пациентов с ЯК заполнили анкету приверженности и краткую HADS.

Всего 874 (87,4%) пациента осмотрены и обследованы повторно после выписки из стационара через 3 или 6 мес.

В **табл. 1** представлены клиничко-демографические показатели пациентов. Учитывались пол, возраст, наличие вредных привычек и соблюдение диеты, наличие группы инвалидности, длительность анамнеза ЯК, протяженность

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ЯК (*n*=1000)

Table 1. Clinical characteristics of patients with UC (*n*=1000)

Показатель	Абс. (%)
<i>Пол</i>	
Мужской	368 (36,8)
Женский	632 (63,2)
<i>Me</i> возраста, лет	
Возраст до 44 лет	717 (71,7)
Возраст более 44 лет	283 (28,3)
<i>Курение</i>	
Да	352 (35,2)
Нет	522 (52,2)
Курил ранее	126 (12,6)
<i>Употребление алкоголя</i>	
Да	283 (28,3)
Нет	530 (53,0)
Употреблял ранее	187 (18,7)
<i>Соблюдение диеты</i>	
Да	401 (40,1)
Нет	513 (51,3)
Соблюдал ранее	86 (8,6)
<i>Длительность заболевания</i>	
<5 лет	517 (51,7)
>5 лет	483 (48,3)
Количество рецидивов за последние 12 мес	567 (56,7)
Количество госпитализаций, связанных с обострением, за последние 12 мес	628 (62,8)
<i>Оценка по общей шкале Мейо на момент анкетирования</i>	
0–2	372 (37,2)
2–6	236 (23,6)
7–9	224 (22,4)
10–12	168 (16,8)
<i>Протяженность поражения</i>	
Проктит	53 (5,3)
Левосторонний колит	399 (39,9)
Тотальный колит	548 (54,8)
Наличие кишечных осложнений	48 (4,8)
<i>Внекишечные проявления</i>	
Всего	331 (33,1)
Скелетно-мышечные поражения	252 (23,2)
Поражение кожи и слизистых	67 (6,7)
Другое	12 (1,2)
<i>Семейный анамнез ВЗК</i>	
Да	36 (3,6)
Нет	850 (85,0)
Не знаю	114 (11,4)
Оперативное лечение	14 (1,4)

Таблица 2. Социальный статус пациентов с ЯК**Table 2. Social position of patients with UC**

Показатель	Абс. (%)
Среднее образование	69 (6,9)
Специальное образование	358 (35,8)
Высшее образование	573 (57,3)
Работают	596 (59,6)
Не работают	211 (21,1)
Учатся	235 (23,5)
Инвалиды	448 (44,8)
Живут в семье	763 (76,3)
Живут одни	237 (23,7)
Вдова/вдовец	51 (5,1)
Не был женат/замужем	186 (18,6)
<i>Лекарственное обеспечение</i>	
Собственные средства	579 (57,9)
Льготное обеспечение	421 (42,1)

поражения, активность на момент госпитализации, внекишечные проявления и семейный анамнез.

Чаще в анкетировании принимали участие женщины (63,2%), пациенты моложе 44 лет (71,7%), лица, не имевшие вредных привычек (более 50%), но не соблюдавшие диету (60%). По длительности анамнеза болезни (>5 лет и <5 лет) соотношение между пациентами составило 50% на 50%. У 94,6% наблюдалось тотальное или левостороннее поражение толстой кишки, у 33,1% – внекишечные проявления ЯК. Семейный анамнез ЯК имели 3,6% пациентов.

При анализе социального статуса учитывали образование, занятость, семейное положение, инвалидность и возможность получать лекарственные препараты по списку дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО); **табл. 2.**

При оценке приверженности лекарственной терапии мы учитывали форму принимаемого препарата (таблетки, подкожные или внутривенные инъекции), количество принимаемых таблеток за 1 раз и в сутки, частоту приема препарата, наличие побочных эффектов и осведомленность пациента о возможных нежелательных явлениях. Характеристика проводимой лекарственной терапии представлена в **табл. 3.**

Иммуносупрессоры получали 327 (32,7%) пациентов, топические или системные ГКС – 50%, гено-инженерные биологические препараты (ГИБП) – 363 (36,3%) пациента, причем 127 (12,7%) из них лечились двумя или более ГИБП.

Анализ приверженности и факторов, влияющих на нее

Факторы, влияющие на приверженность, связанные с отношением врач–пациент. Нами установлена связь между приверженностью лекарственной терапии и степенью доверия врачу. В опросе о доверии врачу и готовности следовать его рекомендациям приняли участие 570 пациентов.

Больше 1/2 опрошенных больных – 291 (51,1%) – ответили, что полностью доверяют рекомендациям лечащего врача, 239 (41,9%) пациентов в основном доверяют, однако имеют некоторые сомнения в отношении рекомендаций, 21 (3,8%) сообщил, что не доверяет рекомендациям своего

Таблица 3. Характеристика терапии у пациентов с ЯК**Table 3. Characteristics of therapy in patients with UC**

Лекарственные препараты	Абс. (%)
5-аминосалициловая кислота	936 (93,6)
Иммуносупрессоры	327 (32,7)
Топические кортикостероиды	98 (9,8)
Системные кортикостероиды	412 (41,2)
Стероидозависимость	247 (24,7)
Стероидорезистентность	106 (10,6)
Бионаивные	169 (16,9)
<i>ГИБП, в том числе</i>	
Инфликсимаб	111 (11,1)
Адалimumаб	102 (10,2)
Голimumаб	53 (5,3)
Тофацитиниб	36 (3,6)
Ведолизумаб	89 (8,9)
Устекинумаб	2 (0,2)
<i>Количество ГИБП в анамнезе</i>	
1	97 (9,7)
2	81 (8,1)
3	46 (4,6)

врача и 19 (3,2%) не ответили на данный вопрос. Нами выявлена статистически значимая связь между доверием врачам рекомендациям и приверженностью лекарственной терапии (ОШ 2,061; 95% ДИ 1,309–3,246; $p < 0,001$).

На вопрос, считаете ли вы, что следование рекомендациям врача касательно образа жизни, питания, приема лекарственных препаратов может улучшить прогноз вашего заболевания, из 570 пациентов ответили 545 (**рис. 1**).

Больше 1/3 больных – 191 (33,5%) – уверены в том, что рекомендации врача могут повлиять на прогноз заболевания, 181 (31,6%) выразил надежду, что рекомендации могут изменить течение ЯК, не задумывались над этим или не ответили на данный вопрос 108 (18,9%) и 25 (4,6%) пациентов соответственно, однако 65 (11,4%) пациентов не ожидают улучшения от проводимой лекарственной терапии.

Для пациентов с ЯК особенно важно понимание того, что продолжительность ремиссии ЯК зависит от пожизненного приема назначаемой фармакотерапии и медицинского сопровождения. Очень важно выяснить готовность пожизненного приема лекарственных препаратов. Ответы на вопросы о готовности пожизненно принимать лекарственные препараты представлены на **рис. 2**.

Большинство – 367 (64,3%) больных – оказались готовы пожизненно принимать лекарственные препараты, если будут иметь информацию о механизме их действия, а также о рисках развития нежелательных явлений. Небольшая часть пациентов – 80 (14,1%) – готовы пожизненно принимать препараты в случае субъективного улучшения общего самочувствия на фоне приема препарата. Однако каждый 5-й пациент – 123 (21,6%) – не готов к пожизненному приему препарата по разным причинам: от полного недоверия к проводимой терапии до желания отменить лечение после улучшения самочувствия.

Факторы, влияющие на приверженность, связанные с пациентом. Анализ анкет показал, что пациентов

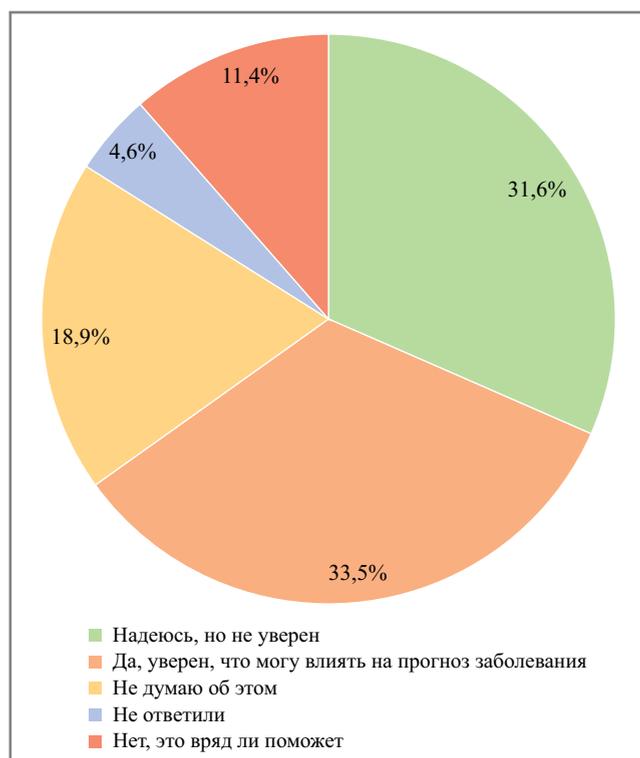


Рис. 1. Мнение пациентов о пользе терапии.

Fig. 1. Patient's opinion about the benefits of therapy.

с НПТ оказалось значительно больше, чем пациентов с ВПТ: 596 (59,6%) и 404 (40,4%) соответственно; $p < 0,001$. В группе больных с ВПТ (100%) преобладали женщины – 297 (73,5%), и 107 (26,5%) составляли мужчины ($p < 0,001$). В группе ВПТ (100%) также преобладали пациенты с длительностью анамнеза > 5 лет – 305 (75,5%) и наличием внекишечных проявлений – 261 (64,6%); $p < 0,001$. В группе НПТ преобладали больные, имеющие вредные привычки, не соблюдающие диету, а также пациенты молодого возраста – 419 (70,3%) и 45 (7,5%) лиц старше 44 лет. Частота обострений ЯК более 1 раза в год была выше в группе НПТ – 430 (72,1%) пациентов против 137 (33,9%) пациентов в группе ВПТ ($p < 0,001$). Частота хирургических вмешательств у пациентов с ЯК значительно выше в группе НПТ – 12 (2,0%) против 2 (0,5%) в группе ВПТ ($p < 0,05$); **табл. 4.**

В нашем исследовании подтверждается, что женщины более тщательно придерживаются медикаментозного лечения [34, 35]. ВПТ отмечена также у пациентов более старшего возраста [36]. Протяженность поражения толстой кишки, степень тяжести в момент госпитализации, наличие семейного анамнеза не влияли на приверженность проводимой терапии.

Необходимо также учитывать социальные характеристики, влияющие на приверженность проводимой терапии. Мы учитывали уровень образования, занятость, проживание в семье, получение лекарственных препаратов по ДЛО (**табл. 5**).

Согласно нашим данным, высшее образование не способствует повышению приверженности, однако это подтверждается не всеми. Например, приверженность атигипертензивной терапии связана с наличием высшего образования [37, 38]. Также работающие и учащиеся пациенты оказались менее привержены проводимой терапии, чем неработающие. Крайне низкая приверженность тера-

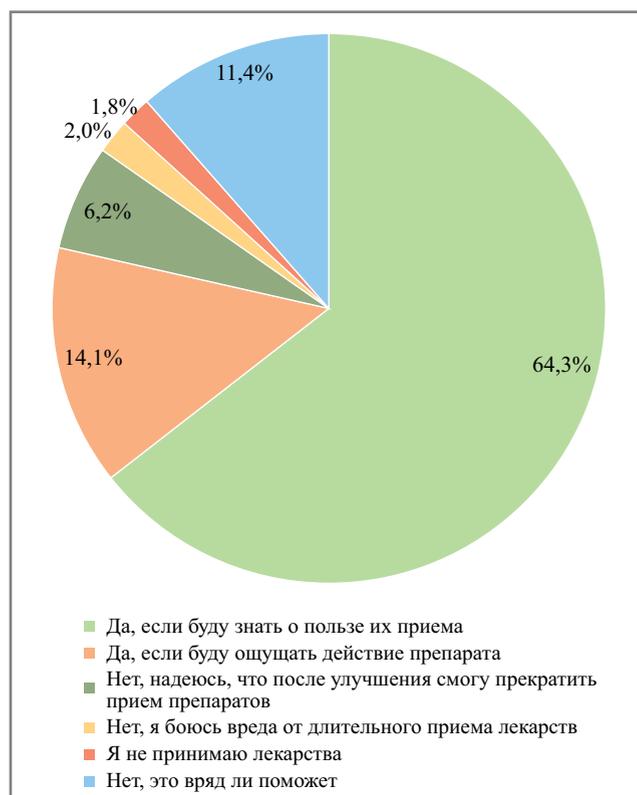


Рис. 2. Готовность пациентов принимать лекарственные препараты пожизненно (n=570).

Fig. 2. Willingness of patients to accept medication (n=570).

пии отмечена у лиц, которые живут вне семьи: 26 (2,6%) приверженных против 211 (21,1%) неприверженных.

Приверженность приему лекарственных препаратов амбулаторными пациентами достоверно повышает факт их наличия в списке ДЛО. Наличие возможности приобретения лекарств по ДЛО ожидаемо ассоциировалось с увеличением ОШ регулярного приема препаратов (ОШ 63,640; 95% ДИ 40,886–99,056; $p < 0,001$). Получение препаратов посредством системы ДЛО для многих пациентов является фактором, повышающим приверженность лечению, так как в этом случае не требуется расходования собственных средств. В исследовании отечественных авторов установлена прямая взаимосвязь между увеличением уровня льгот, а также наличием препарата в списке ДЛО и приверженностью терапии [39, 40]. Каждый 5-й пациент не мог принимать препараты из-за их высокой стоимости или по причине отсутствия их в системе льготного обеспечения.

Обсуждение

Необходимо заметить, что приверженность пациентов исследовалась посредством анкетирования, поэтому на некоторые вопросы ответы могли быть заведомо ложными, так как больные зачастую скрывают от врача нарушения режима приема лекарств и следования рекомендациям [41].

По данным разных авторов, уровень приверженности варьирует от 25 до 75%, что обусловлено субъективностью проводимых оценок и отсутствием универсальных методик оценки этого показателя [42]. Полученные нами данные оказались значительно ниже средних показателей, указанных в отечественных и иностранных источниках [40–42].

По результатам теста Мориски–Грина 40% пациентов оказались приверженными лечению, в реальности же эти

Таблица 4. Клиническая характеристика пациентов с ЯК (n=1000)**Table 4. Clinical characteristics of patients with UC (n=1000)**

Показатель	ВПТ, абс. (%)	НПТ, абс. (%)	p
	<i>Пол</i>		
Мужчины	107 (10,7)	261 (26,1)	<0,001
Женщины	297 (29,7)	335 (33,5)	
<i>Me</i> возраста, лет	44	28	–
До 44 лет	298 (29,8)	419 (41,9)	<0,001
Более 44 лет	238 (23,8)	45 (4,5)	
	<i>Курение</i>		
Да	174 (17,4)	178 (17,8)	<0,001
Нет	346 (34,6)	176 (17,6)	
Курил ранее	112 (11,2)	14 (1,4)	–
	<i>Употребление алкоголя</i>		
Да	94 (9,4)	189 (18,9)	<0,001
Нет	257 (25,7)	273 (27,3)	
Употреблял ранее	112 (11,2)	75 (7,5)	–
	<i>Соблюдение диеты</i>		
Да	216 (21,6)	185 (18,5)	<0,001
Нет	193 (19,3)	320 (32,0)	
Соблюдал ранее	33 (3,3)	53 (5,3)	–
	<i>История болезни</i>		
<5 лет	305 (30,5)	221 (21,2)	<0,001
>5 лет	219 (21,9)	264 (26,4)	
Количество рецидивов за последние 12 мес	137 (13,7)	430 (43,0)	–
Количество госпитализаций, связанных с обострением, за последние 12 мес	142 (14,2)	486 (48,6)	–
	<i>Оценка по общей шкале Мейо на момент анкетирования</i>		
0–2	303 (30,3)	69 (6,9)	>0,05
3–6	102 (10,2)	134 (13,4)	
7–9	99 (9,9)	125 (12,5)	
10–12	89 (8,9)	79 (7,9)	
	<i>Протяженность поражения</i>		
Проктит	13 (1,3)	40 (4,0)	–
Левосторонний колит	197 (19,7)	202 (20,2)	–
Тотальный колит	294 (29,4)	254 (25,4)	–
	<i>Наличие кишечных осложнений</i>		
Нет внекишечных проявлений	293 (29,3)	376 (37,6)	<0,001
Внекишечные проявления	261 (26,1)	70 (7,0)	
Скелетно-мышечные поражения	204 (20,4)	48 (4,8)	–
Поражение кожи и слизистых	51 (5,1)	16 (1,6)	–
Другое	9 (0,9)	3 (0,3)	–
	<i>Семейный анамнез ВЗК</i>		
Да	19 (1,9)	17 (1,7)	>0,05
Нет	389 (38,9)	461 (46,1)	
Не знаю	52 (5,2)	62 (6,2)	
Оперативное лечение	2 (0,2)	12 (1,2)	

Таблица 5. Характеристика социального статуса пациентов с ЯК**Table 5. Characteristics of social position of patients with UC**

Показатели	ВПТ, абс. (%)	НПТ, абс. (%)	p
Среднее специальное образование	187 (18,7)	240 (24,0)	<0,001
Высшее образование	136 (13,6)	437 (43,7)	
Работают	306 (30,6)	290 (29,0)	<0,001
Учатся	116 (11,6)	119 (11,9)	
Не работают, не учатся	157 (15,7)	54 (5,4)	
Инвалиды	289 (28,9)	159 (15,9)	>0,05
Не имеют инвалидности	309 (30,9)	247 (24,7)	
Живут в семье	515 (51,5)	248 (24,8)	<0,001
Живут одни	26 (2,6)	211 (21,1)	
Вдова/вдовец	19 (1,9)	32 (3,2)	>0,05
Не был женат/замужем	99 (9,9)	87 (8,7)	
<i>Лекарственное обеспечение</i>			
Собственные средства	108 (10,8)	471 (47,1)	<0,001
Льготное обеспечение	394 (39,4)	27 (2,7)	

цифры могут быть еще ниже. При ответе на прямой вопрос о том, принимают ли пациенты препараты согласно рекомендациям лечащего врача, менее 50% ответили положительно, что расходится с данными теста Мориски–Грина. Причиной расхождений может быть то, что пациенты не считают необходимостью строгое соблюдение времени приема препаратов, не волнуются по поводу пропуска препарата по забывчивости, а порой пропускают прием препарата сознательно, если чувствуют себя хорошо. Вполне возможно, что у некоторых пациентов появилось желание выглядеть более приверженными в глазах врача. Если же рассматривать менее жестко показатели достаточной и недостаточной приверженности (т.е. объединив пациентов, набравших 3 и 4 балла по тесту Мориски–Грина, в одну группу приверженных терапии), то общее число пациентов, приверженных медикаментозной терапии, составляет 29,7%.

В результате анализа полученных данных становится очевидным, что говорить о факторах, оказывающих влияние на приверженность, следует не в отдельности о каждом, а сгруппировав их в однородные. Такой принцип имеет прежде всего практическое значение, помогая выявлять слабые сегменты и предлагать мероприятия, направленные непосредственно на определенную группу однородных факторов. Основными оказавшими влияние

на приверженность в нашем исследовании стали факторы, связанные с врачом и особенностями заболевания, концепция постоянного пожизненного приема лекарственных препаратов при котором является краеугольным камнем терапии.

Заключение

Среди пациентов с ЯК, обследованных в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», около 60% имеют НПТ.

С ВПТ достоверно ассоциированы женский пол, проживание в семье, неработающие пациенты, наличие внекишечных проявлений, получение лекарственных препаратов по ДЛО.

С НПТ ассоциируются использование системных ГКС, мужской пол, возраст менее 44 лет, курение, употребление алкогольных напитков, высшее образование, осложненное течение и частота обострений ЯК. Эти обстоятельства необходимо учитывать при организации контроля в лечении данной категории больных ЯК.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Список сокращений

ВЗК – воспалительное заболевание кишечника
 ВПТ – высокая приверженность лекарственной терапии
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ДИ – доверительный интервал
 ДЛО – дополнительное лекарственное обеспечение

НПТ – низкая приверженность лекарственной терапии
 ОШ – отношение шансов
 ЯК – язвенный колит
 HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Хатьков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В., и др. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга. М.: Вита-ПРЕСС, 2017 [Khat'kov IE, Parfenov AI, Kniyazev OV, et al. Vospalitel'nye zabolovaniia kishhechnika v praktike terapevta i khirurga. Moscow: Vita-PRESS, 2017 (in Russian)].
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva, WHO, 2003.
- Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему

- Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(1):91-5 [Lukina JV, Kutischenko NP, Martsevich SJ. Adherence to therapy: current state of problem. *Cardiovascular Therapy and Prophylaxis.* 2017;16(1):91-5 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-1-91-95
4. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a metaanalysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J.* 2013;34:2940-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehz295
 5. Парфенов А.И., Каграманова А.В., Бабаян А.Ф., Князев О.В. Приверженность терапии больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтический архив.* 2018;90(12):4-11 [Parfenov AI, Kagramanova AV, Babayan AF, Knyazev OV. Adherence to the therapy in patients with inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2018;90(12):4-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2018.12.000001
 6. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(7):769-84. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjx009
 7. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, et al. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2929-33. DOI:10.1111/j.1572-0241.2001.04683.x
 8. Moody GA, Jayanthi V, Probert CS, et al. Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:1179-83. DOI:10.1097/00042737-199612000-00009
 9. Shale MJ, Riley SA. Studies of compliance with delayed-release mesalazine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:191-8. DOI:10.1046/j.1365-2036.2003.01648.x
 10. Van Hees PA, van Tongeren JH. Compliance to therapy in patients on a maintenance dose of sulfasalazine. *J Clin Gastroenterol.* 1982;4:333-6. DOI:10.1097/00004836-198208000-00008
 11. Bloomfield RS, Onken JE. Mercaptopurine metabolite results in clinical gastroenterology practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:69-73. DOI:10.1046/j.1365-2036.2003.01392.x
 12. Bokemeyer B, Tendl A, Roggel C, et al. Adherence to thiopurine treatment in out-patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:217-25. DOI:10.1111/j.1365-2036.2007.03365.x
 13. Mantzaris GJ, Roussos A, Kalantzis C, et al. How adherent to treatment with azathioprine are patients with Crohn's disease in long-term remission? *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:446-50. DOI:10.1002/ibd.20041
 14. Wright S, Sanders DS, Lobo AJ, et al. Clinical significance of azathioprine active metabolite concentrations in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2004;53:1123-8. DOI:10.1136/gut.2003.032896
 15. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1324-38. DOI:10.1038/ajg.2015.233
 16. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002;359:1541-9. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08512-4
 17. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004;350:876-85. DOI:10.1056/NEJMoa030815
 18. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353:2462-76. DOI:10.1056/NEJMoa050516.
 19. Lopez A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, et al. Adherence to anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1528-33. DOI:10.1097/MIB.0b013e31828132cb
 20. Martelli L, Lopez A, Strobel S, et al. Adherence to infliximab therapy in inflammatory bowel disease patients in a real-life setting. *J Digest Dis.* 2017;18(10):566-73. DOI:10.1111/1751-2980.12539
 21. Van der Have M, Oldenburg B, Kaptein AA, et al. Nonadherence to Anti-TNF Therapy is Associated with Illness Perceptions and Clinical Outcomes in Outpatients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a Prospective Multicentre Study. *J Crohns Colitis.* 2016;10:549-55. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjw002
 22. Kane S, Huo D, Aikens J, et al. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med.* 2003;114:39-43. DOI:10.1016/s0002-9343(02)01383-9
 23. Kane SV, Chao J, Mulani PM. Adherence to infliximab maintenance therapy and health care utilization and costs by Crohn's disease patients. *Adv Ther.* 2009;26:936-46. DOI:10.1007/s12325-009-0069-7
 24. Бабаян А.Ф., Князев О.В., Каграманова А.В., и др. Приверженность лечению больных воспалительными заболеваниями кишечника, наблюдаемых в Московском клиническом научно-практическом центре имени А.С. Логинова. *Доказательная гастроэнтерология.* 2020;9(1-2):40 [Babayan AF, Knyazev OV, Kagramanova AV, et al. Adherence to the therapy in patients with inflammatory bowel diseases in Moscow Clinical Scientific centre named A.S. Loginov. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2020;9(12):40 (in Russian)].
 25. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24(1):67-74. DOI:10.1097/00005650-198601000-00007
 26. Trindade AJ, Ehrlich A, Kornbluth A, Ullman TA. Are your patients taking their medicine? Validation of a new adherence scale in patients with inflammatory bowel disease and comparison with physician perception of adherence. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:599-604. DOI:10.1002/ibd.21310
 27. Парфенов А.И., Каграманова А.В., Бабаян А.Ф., Князев О.В. Приверженность терапии больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтический архив.* 2018;90(12):4-11 [Parfenov AI, Kagramanova AV, Babayan AF, Knyazev OV. Adherence to the therapy in patients with inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2018;90(12):4-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2018.12.000001
 28. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н., и др. Рекомендации ВНОК. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. М., 2011 [Marcevich SJ, Kutischenko NP, Tolpygina SN, et al. Recommendations Russian Society of cardiologists. Efficacy and safety of medication by primary and secondary prophylaxis of cardiovascular diseases. Moscow, 2011 (in Russian)].
 29. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361-70. DOI:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
 30. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52(2):69-77. DOI:10.1016/s0022-3999(01)00296-3
 31. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А., и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колoproктология.* 2019;18(4):7-36 [Ivashkin Vt, Shelygin YuA, Belousova EA, et al. Project: Clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia.* 2019;18(4):7-36 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-3
 32. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317(26):1625-9. DOI:10.1056/NEJM198712243172603
 33. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. World Medical Association. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4. DOI:10.1001/jama.2013.281053
 34. Ambaw AD, Alemie GA, Yohannes SMW, Mengesha ZB. Adherence to antihypertensive treatment and associated factors among patients on follow up at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Public Health.* 2012;12(1):282. DOI:10.1186/1471-2458-12-282
 35. Wong MC, Jiang JY, Griffiths SM. Factors associated with antihypertensive drug compliance in 83,884 Chinese patients: a cohort study. *J Epidemiol Community Health.* 2010;64(10):895-901. DOI:10.1136/jech.2009.091603
 36. Fodor GJ, Kotrec M, Bacskai K, et al. Is interview a reliable method to verify the compliance with antihypertensive therapy? An international central-European study. *J Hypertens.* 2005;23(6):1261-6. DOI:10.1097/01.hjh.0000170390.07321.ca
 37. Akpa MR, Agomuoh DI, Odia OJ. Drug compliance among hypertensive patients in Port Harcourt, Nigeria. *Niger J Med.* 2005;14(1):55-7. DOI:10.4314/njm.v14i1.37136
 38. Hussain SM, Boonshuyar C, Ekram ARMS. Non-Adherence To Antihypertensive Treatment in Essential Hypertensive Patients in Rajshahi, Bangladesh. *Anwer Khan Modern Medical College Journal.* 2011;2(1):9-14. DOI:10.3329/akmmcj.v2i1.7465

39. Ageev Ф.Т., Фофанова Т.В., Кадушина Е.Б., и др. Влияние наличия лекарственного препарата в списке дополнительного лекарственного обеспечения на приверженность к его приему амбулаторными больными с артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2011;51(6):21-5 [Ageev FT, Fofanova TV, Kadushina EB, et al. The effect of the presence of a drug in the list of additional drug support on the adherence to its intake by outpatient patients with arterial hypertension. *Cardiology*. 2011;51(6):21-5 (in Russian)].
40. Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А., Раков А.А. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии. *Качественная клиническая практика*. 2003;4:59-66 [Khokhlov AL, Lisenkova LA, Rakov AA. Analysis of factors, determining adherence to antihypertensive therapy. *Good Clinical Practice*. 2003;4:59-66 (in Russian)].
41. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97. DOI:10.1056/NEJMr050100
42. Мартынов А.А., Спиридонова Е.В., Бутарева М.М. Повышение приверженности пациентов стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений к лечебно-реабилитационным программам и факторы, оказывающие влияние на комплаентность. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011;1:21-7 [Martinov AA, Spiridonova EV, Butareva MM. Increase of adherence patients to medical and rehabilitation programs and in in-patient and out-patient departments and factors, affecting compliance. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2011;1:21-7 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.09.2021



OMNIDOCTOR.RU

Взаимосвязь висцерального ожирения и коронарного кальциноза при ишемической болезни сердца

Н.К. Брель¹, О.В. Груздева^{✉1,2}, А.Н. Коков¹, В.Л. Масенко¹, Ю.А. Дылева¹, Е.В. Белик¹, О.Л. Барбараш^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Аннотация

Цель. Оценка взаимосвязи распространенности висцерального ожирения и выраженности коронарного кальциноза (КК) у пациентов с верифицированной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. Обследованы 125 пациентов с ИБС. Оценка морфометрических характеристик висцеральной жировой ткани (ВЖТ) и КК выполнена при помощи мультиспиральной компьютерной томографии. Кальциевый индекс коронарных артерий определялся по методу Агатстона. Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 10.0.

Результаты. Висцеральное ожирение выявлено у 82 (65,6%) пациентов с ИБС. При наличии висцерального ожирения наблюдались более высокие значения КК в проекции огибающей ($p=0,00014$), правой коронарной ($p=0,00002$) артерии, общего кальциевого индекса ($p=0,0003$) и распространенности массивного КК. Корреляционный анализ показал взаимосвязь площади ВЖТ и КК всех исследуемых локализаций. По данным ROC-анализа висцеральное ожирение является значимым предиктором массивного КК (площадь под ROC-кривой 0,72, 95% доверительный интервал 0,56–0,89) в отличие от индекса массы тела (площадь под ROC-кривой 0,56, 95% доверительный интервал 0,31–0,82).

Заключение. Прямую корреляционную связь с КК имел индекс отношения ВЖТ к подкожной жировой ткани, но не индекс массы тела. Морфометрия ВЖТ может служить у пациентов с ИБС значимым диагностическим признаком массивного КК как фактора, влияющего на тактику лечения и прогноз.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, висцеральное ожирение, коронарный кальциноз, мультиспиральная компьютерная томография

Для цитирования: Брель Н.К., Груздева О.В., Коков А.Н., Масенко В.Л., Дылева Ю.А., Белик Е.В., Барбараш О.Л. Взаимосвязь висцерального ожирения и коронарного кальциноза при ишемической болезни сердца. Терапевтический архив. 2021;93(12):1428–1434. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201277

ORIGINAL ARTICLE

Relationship of visceral obesity and coronary calcinosis in ischemic heart disease

Natalia K. Brel¹, Olga V. Gruzdeva^{✉1,2}, Alexander N. Kokov¹, Vladislava L. Masenko¹, Yulia A. Dyleva¹, Ekaterina V. Belik¹, Olga L. Barbarash^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Abstract

Aim. To assess the relationship between the prevalence of visceral obesity (VO) and the severity of coronary calcification (CC) in patients with verified coronary artery disease (CAD).

Materials and methods. 125 patients with CAD were examined. Assessment of the morphometric characteristics of visceral adipose tissue (VAT) and CC was performed using multislice computed tomography (MSCT). The calcium index (CI) of the coronary arteries (CA) was determined by the Agatston method. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0.

Results. VO was detected in 82 (65.6%) patients with CAD. In the presence of VO, higher CC values were observed in the projection of the envelope ($p=0.00014$), right coronary ($p=0.00002$) arteries, total CI ($p=0.0003$), and the prevalence of massive CC. Correlation analysis showed the relationship between the area of VAT and the CC of all the studied localizations. According to the ROC analysis, VO is a significant predictor of massive CC (area under the ROC curve – AUC 0.72, 95% CI 0.56–0.89), in contrast to body mass index – BMI (AUC 0.56, 95% CI 0.31–0.82).

Conclusion. The index of the ratio of VAT to subcutaneous adipose tissue (VAT/SAT), but not BMI, had a direct correlation with CC. Morphology of VAT may be a significant diagnostic sign of massive CC in patients with CAD, as a factor affecting treatment and prognosis.

Keywords: coronary artery disease, visceral obesity, coronary calcification, multislice computed tomography

For citation: Brel NK, Gruzdeva OV, Kokov AN, Masenko VL, Dyleva YuA, Belik EV, Barbarash OL. Relationship of visceral obesity and coronary calcinosis in ischemic heart disease. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021;93(12):1428–1434. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201277

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующие позиции среди причин смертности в мире [1]. За последние десятилетия отмечается стремительный рост

распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Ожирение в Российской Федерации, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, находится на третьем месте среди факторов кардиометабо-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Груздева Ольга Викторовна** – д-р мед. наук, зав. лаб. исследований гомеостаза ФГБНУ НИИ КПССЗ, проф. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО КемГМУ. Тел.: +7(3842)64-05-53; e-mail: o_gruzdeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7780-829X

Брель Наталья Кирилловна – мл. науч. сотр. лаб. лучевых методов диагностики ФГБНУ НИИ КПССЗ. ORCID: 0000-0002-5643-4022

Коков Александр Николаевич – канд. мед. наук, зав. лаб. лучевых методов диагностики ФГБНУ НИИ КПССЗ. ORCID: 0000-0002-7573-0636

✉ **Olga V. Gruzdeva.** E-mail: o_gruzdeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7780-829X

Natalia K. Brel. ORCID: 0000-0002-5643-4022

Alexander N. Kokov. ORCID: 0000-0002-7573-0636

лического риска [3]. Современные исследования показывают, что определение наличия ожирения с использованием антропометрических методов не дает полной картины о характере распределения жировой ткани (ЖТ) в организме. В то же время диспропорция ЖТ с увеличением висцерального компартмента ассоциирована с совокупностью факторов сердечно-сосудистого риска, таких как инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия (АГ) и эндотелиальная дисфункция [4]. Наряду с изучением классических факторов риска ранее проведенные исследования показали высокую роль оценки коронарного кальциноза (КК) в стратификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе у бессимптомных пациентов [5]. У пациентов с установленным диагнозом «ишемическая болезнь сердца» (ИБС) количественная оценка КК используется для определения тактики лечения, выбора метода реваскуляризации миокарда и оценки прогноза [6]. В связи с широкой распространенностью ожирения изучение ассоциации между висцеральным ожирением (ВО) и показателями КК при ИБС представляет особый интерес.

Цель исследования – оценка взаимосвязи ВО и выраженности КК у пациентов с верифицированной стабильной ИБС.

Материалы и методы

Обследованы 125 пациентов со стабильной ИБС, средний возраст которых составил 59 [53; 66] лет; пациенты проходили лечение на базе клиники ФГБНУ НИИ КПССЗ. Протокол соответствовал стандартам локального этического комитета ФГБНУ НИИ КПССЗ, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 №266. Обязательным условием включения в исследование явилось подписанное информированное согласие на участие. Все пациенты, вошедшие в исследование, за год до включения перенесли инфаркт миокарда. Критериями исключения стали: острый коронарный синдром в течение 30 сут перед включением, наличие сахарного диабета 2-го типа, масса тела более 130 кг, отказ от участия. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена в **табл. 1**.

Среди пациентов, вошедших в исследование, преобладали мужчины, около 1/2 являлись курильщиками. Выявлена высокая распространенность избыточной массы тела (индекс массы тела – ИМТ > 29,9 кг/м²) и абдоминального ожирения, АГ, стенокардии II функционального класса (ФК), одно- и многососудистого поражения коронарных артерий (КА). Наличие хронической сердечной недоста-

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика обследованных лиц

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of the examined persons

Показатель	Пациенты (n=125)
Мужчины, абс. (%)	92 (73,6)
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	59 [53; 66]
ИМТ, Me [Q25; Q75], кг/м ²	28,5 [25,3; 31,1]
ОТ, см, Me (Q25; Q75)	96 (87; 106,5)
ОТ/ОБ, Me (Q25; Q75)	0,98 (0,9; 1,1)
АГ, абс. (%)	93 (74,4)
Дислипидемия, n (%)	30 (24)
Курение, абс. (%)	48 (38,4)
Отягощенный семейный анамнез ИБС, абс. (%)	7 (5,6)
ОНМК, ТИА в анамнезе, абс. (%)	5 (4)
ХСН в анамнезе, абс. (%)	32 (25,6)
Атеросклероз других бассейнов, абс. (%)	40 (32)
Стенокардия I ФК, абс. (%)	25 (20)
Стенокардия II ФК, абс. (%)	33 (26,4)
Стенокардия III ФК, абс. (%)	4 (3,2)
ХСН I ФК, абс. (%)	7 (5,6)
ХСН II ФК, абс. (%)	37 (29,6)
ХСН III ФК, абс. (%)	2 (1,6)
ХСН IV ФК, абс. (%)	0 (0)
Однососудистое поражение КА, абс. (%)	48 (38,3)
Двухсосудистое поражение КА, абс. (%)	31 (24,4)
Многососудистое поражение КА, абс. (%)	46 (36,8)

точности (ХСН) установлено у 36,8% лиц с ИБС, преимущественно ХСН II ФК, тогда как ХСН I и III ФК наблюдалась менее чем у 10% пациентов, ХСН IV ФК не выявлена. Частота остро нарушенного мозгового кровообращения (ОНМК)/транзиторной ишемической атаки (ТИА) в исследуемой выборке составляла менее 5%.

Всем пациентам измерены окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), определено отношение ОТ/ОБ, значение которого более 1,0 для мужчин и более 0,85 для женщин свидетельствовало о наличии абдоминального ожирения.

Для оценки ВО и КК обследованным лицам выполнена мультиспиральная компьютерная томография на 64-срезовом томографе Siemens Somatom 64 с обработкой полученных изображений на мультимодальной рабочей станции Leonardo

Масенко Владислава Леонидовна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. лучевых методов диагностики ФГБНУ НИИ КПССЗ. ORCID: 0000-0003-3970-4294

Дылева Юлия Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. исследований гомеостаза ФГБНУ НИИ КПССЗ. ORCID: 0000-0002-6890-3287

Белик Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. исследований гомеостаза ФГБНУ НИИ КПССЗ. ORCID: 0000-0003-3996-3325

Барбараш Ольга Леонидовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ НИИ КПССЗ, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ. ORCID: 0000-0002-4642-3610

Vladislava L. Masenko. ORCID: 0000-0003-3970-4294

Yulia A. Dyleva. ORCID: 0000-0002-6890-3287

Ekaterina V. Belik. ORCID: 0000-0003-3996-3325

Olga L. Barbarash. ORCID: 0000-0002-4642-3610

Таблица 2. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ИБС в зависимости от наличия ВО
Table 2. Clinical and anamnesic characteristics of patients with CAD, depending on the presence of VO

Показатель	Пациенты с ВО (n=82)	Пациенты без ВО (n=43)	p
Мужчины, n (%)	56 (68,3%)	24 (55,8%)	0,62
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	59 (52; 65)	59 (52; 66)	0,76
ИМТ, Me [Q25; Q75], кг/м ²	29 [26,4; 32,3]	26,4 [24,2; 30,1]	0,01
ОТ, см, Me (Q25; Q75)	104,5 (89; 112)	88 (80; 102)	0,004
ОТ/ОБ, Me (Q25; Q75)	1,02 (0,94; 1,07)	0,93 (0,91; 0,98)	0,76
АГ, абс. (%)	63 (76,8)	30 (69,7)	0,041
Дислипидемия, абс. (%)	19 (23,2)	11 (25,5)	0,11
Курение, абс. (%)	31 (37)	17 (39,5)	0,061
Отягощенный семейный анамнез ИБС, абс. (%)	5 (6,09)	2 (4,6)	0,51
ОНМК, ТИА в анамнезе, абс. (%)	4 (4,8)	1 (2,3)	0,63
Атеросклероз других бассейнов, абс. (%)	27 (32,9)	13 (30,2)	0,041
Стенокардия I ФК, абс. (%)	19 (23,2)	6 (13,9)	0,27
Стенокардия II ФК, абс. (%)	24 (29,3)	9 (20,9)	0,058
Стенокардия III ФК, абс. (%)	3 (3,7)	1 (2,3)	0,062
ХСН, абс. (%)	23 (28,04)	9 (20,9)	0,12
ХСН I ФК, абс. (%)	4 (4,8)	3 (6,9)	0,61
ХСН II ФК, абс. (%)	24 (29,3)	13 (30,2)	0,13
ХСН III ФК, абс. (%)	2 (2,4)	0 (0)	–
ХСН IV ФК, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	–
Однососудистое поражение КА, абс. (%)	29 (35,3)	19 (44,2)	0,034
Двухсосудистое поражение КА, абс. (%)	21 (25,6)	10 (23,3)	0,053
Многососудистое поражение КА, абс. (%)	31 (37,8)	15 (34,8)	0,048

(Siemens, ФРГ). Количественная оценка абдоминальной ЖТ осуществлялась на уровне тел L4-L5 позвонков. Площадь абдоминальной ЖТ и висцеральной ЖТ (ВЖТ) рассчитывалась в плотностном окне от -160 до -50 единиц Хаунсфилда. Площадь подкожной ЖТ (ПЖТ) вычислялась математически путем вычитания площади ВЖТ из площади абдоминальной ЖТ. Критериями ВО являлись значения площади ВЖТ более 130 см² и индекса ВЖТ/ПЖТ более 0,4 [7].

Оценка степени кальциноза КА осуществлялась с уровня бифуркации легочной артерии до диафрагмы в краниокаудальном направлении по стандартной методике. Кальциевый индекс (КИ) КА определялся по методу Агатстона с использованием программного пакета Sygno Calcium Scoring (Siemens AG Medical Solution, ФРГ) [8]. Степень выраженности КК оценивалась следующим образом: 0 единиц по шкале Агатстона – Agatston Units (AU) – отсутствие кальциноза, 1–10 AU – минимальный кальциноз, 11–100 AU – умеренный кальциноз, 101–400 AU – средний кальциноз, более 400 AU – массивный кальциноз.

Статистический анализ выполнен при помощи программы Statistica 10.0. Распределение признаков оценивалось по критерию Шапиро–Уилка. При распределении, отличном от нормального, переменные представлены в виде медианы и квартильного размаха – Me (Q25; Q75). Сравнительный анализ показателей проведен с использованием критерия Манна–Уитни, корреляционный анализ – критерия Спирмена. Для оценки диагностической значимости изучаемых показателей использовали ROC-анализ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ для всех видов анализа.

Результаты

Согласно данным мультиспиральной компьютерной томографии абдоминальной области ВО выявлено у 82 (65,6%) пациентов с ИБС. В зависимости от наличия ВО больные были разделены на две группы, их клинико-anamnestическая характеристика представлена в **табл. 2**.

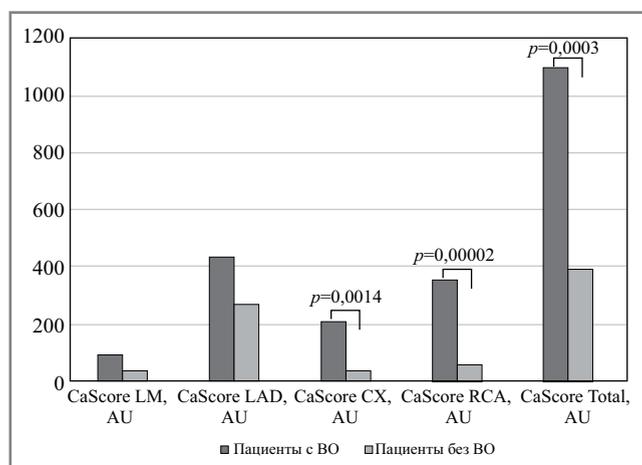
Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, частоте встречаемости дислипидемии, курения, отягощенного семейного анамнеза по ИБС, ОНМК/ТИА, стенокардии II ФК и ХСН II ФК. При наличии ВО у обследованных лиц наблюдались более высокие значения ИМТ, ОТ и распространенность АГ. У лиц без ВО не выявлено ХСН III и IV ФК, однако чаще отмечалось атеросклеротическое поражение некоронарных бассейнов. Распространенность ХСН I ФК была низкой в обеих группах и не имела статистически значимых различий. При оценке поражения КА у пациентов с ВО зафиксировано преимущественно многососудистое поражение коронарного русла, тогда как у лиц без ВО преобладало однососудистое поражение КА. Проведенный сравнительный анализ показал более высокие значения КК у пациентов с ИБС и ВО (**рис. 1**).

У пациентов с ИБС и ВО значения КК на уровне правой КА составили $355,5 \pm 79,1$ AU, огибающей артерии – $209,8 \pm 65,3$ AU, что превышало аналогичные показатели пациентов без ВО в 6 раз ($54,4 \pm 27,6$ AU и $32,6 \pm 16,3$ AU соответственно). По уровню общего КК в группах отмечены значимые различия: $1098 \pm 221,8$ AU у пациентов с ВО против $389,3 \pm 105,3$ AU у пациентов без ВО ($p = 0,003$).

Следующим этапом работы явилась оценка выраженности КК в изучаемых группах. Пациенты с ВО и без таково-

Таблица 3. Степень кальциноза КА в группах пациентов с ИБС в зависимости от наличия ВО**Table 3. The degree of coronary artery calcification in groups of patients with coronary artery disease, depending on the presence of VO**

Показатель	Пациенты с ВО (n=82), абс. (%)	Пациенты без ВО (n=43), абс. (%)	p
Нет признаков кальциноза КА	0 (0)	6 (14)	–
Минимальный кальциноз КА	0 (0)	0 (0)	–
Средний кальциноз КА	7 (8,6)	9 (20,9)	0,053
Умеренный кальциноз КА	22 (26,8)	9 (20,9)	0,0031
Массивный кальциноз КА	53 (64,6)	19 (44,2)	0,026

**Рис. 1. Показатели КК по шкале Агатстона.**

Примечание. CaScore LM – КИ в проекции ствола левой КА, CaScore LAD – КИ в проекции передней нисходящей артерии, CaScore CX – КИ в проекции огибающей артерии, CaScore RCA – КИ в проекции правой КА, CaScore Total – общее значение КИ.

Fig. 1. Indicators of CC according to the Agatston scale.

го были сопоставимы по частоте встречаемости среднего кальциноза КА. У лиц с ВО преобладал массивный кальциноз, распространенность умеренного КК в данной группе также была значительно выше, тогда как отсутствие признаков КК наблюдалось лишь у пациентов без ВО (табл. 3).

Для оценки взаимосвязи показателей КК и количественных параметров висцерального жирового депо выполнен корреляционный анализ. Выявлена статистически значимая прямая связь площади ВЖТ с КК на уровне огибающей и правой КА ($r=0,527$, $p=0,002$ и $r=0,355$, $p=0,039$ соответственно) и показателем общего КК ($r=0,468$, $p=0,003$). Отношение ВЖТ/ПЖТ также коррелировало с показателем общего КК ($r=0,353$, $p=0,027$). Значимых корреляционных взаимосвязей ИМТ и параметров, характеризующих объем и линейные размеры ПЖТ, с показателями КК не обнаружено. Наличие ВО у пациентов с ИБС было ассоциировано не только с фактом обнаружения, но и со степенью выраженности КК, в том числе с массивным кальцинозом: отношение шансов – ОШ 2,3 (95% доверительный интервал – ДИ 1,1–5,2).

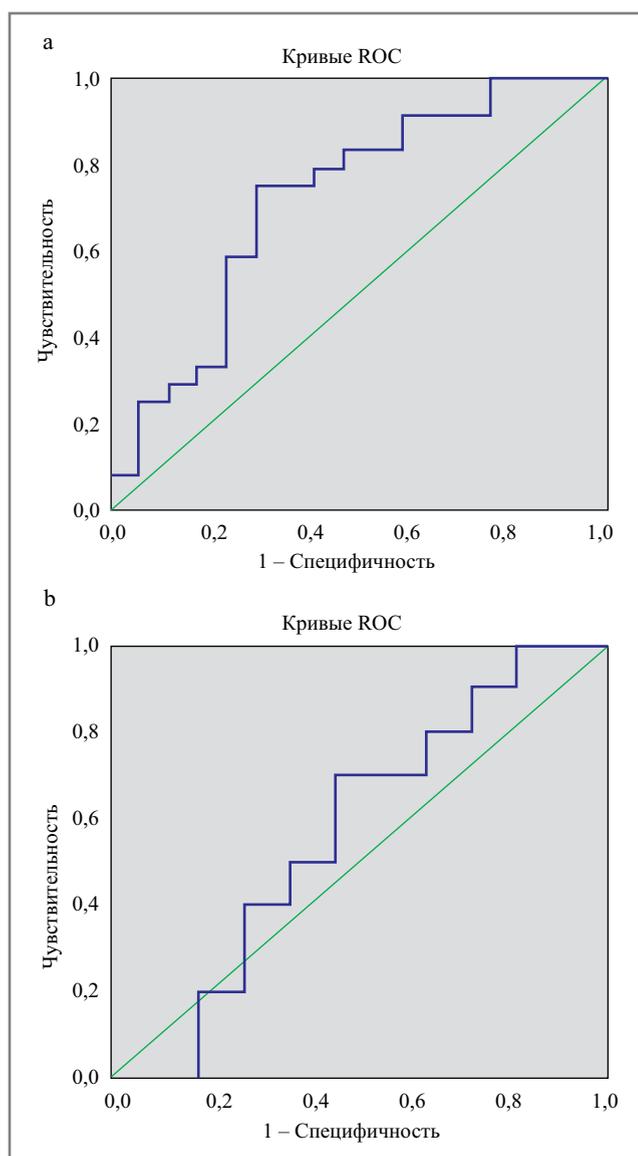
**Рис. 2. ROC-кривые. Влияние ВЖТ/ПЖТ и ИМТ на риск выявления массивного кальциноза КА: а – ROC-кривая показателей индекса ВЖТ/ПЖТ, выступающего в качестве диагностического признака наличия массивного КК; б – ROC-кривая показателей ИМТ, выступающего в качестве диагностического признака наличия массивного КК.**

Fig. 2. ROC-curves. Influence of VAT/SAT and BMI on the risk of detecting massive calcification of the CA: a – ROC-curve of the indexes of the VAT/SAT, which acts as a diagnostic sign of the presence of massive CC; b – ROC-curve of BMI indices, which acts as a diagnostic sign of the presence of massive CC.

Полученные данные об ассоциации количественных параметров ВЖТ и КК подтверждены при помощи ROC-анализа. Для этого пациенты с ИБС, включенные в исследование, были разделены на две группы: 1-я группа – больные с массивной кальцификацией КА (КИ>400 AU, $n=72$), 2-я – с показателями КИ менее 400 AU ($n=53$). При проведении ROC-анализа получены данные о пороговом значении индекса ВЖТ/ПЖТ, равного 0,615. При значениях этого показателя выше порогового у пациента будет определяться массивный КК с чувствительностью 75% и специфичностью 71% (рис. 2, а). При этом значимость

данного диагностического критерия подтверждается площадью под ROC-кривой, которая составила 0,721 (95% ДИ 0,56–0,89). При аналогичном анализе ассоциации между ИМТ и наличием массивного КК не получено подтверждения диагностической значимости этого антропометрического параметра в отношении факта наличия выраженной кальцификации КА: площадь под ROC-кривой составила 0,564 (95% ДИ 0,31–0,82); **рис. 2, b**.

Таким образом, индекс ВЖТ/ПЖТ, определяемый на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии у пациентов со стабильной ИБС, позволяет не только верифицировать наличие ВО, но и определить вероятность наличия массивного КК в отличие от традиционного антропометрического ИМТ (**рис. 3**).

Обсуждение

ВО представляет собой феномен, имеющий довольно широкую распространенность в когорте больных ИБС. Результаты ряда зарубежных и отечественных исследований демонстрируют вариабельность распространенности ВО в диапазоне от 58 до 76% [9, 10]. Ранее нами также было установлено, что у пациентов с ИБС наличие ВО обнаруживается в 68% случаев [11]. Факторы риска ИБС, по данным проведенных исследований, имеют довольно четкую связь с наличием ВО. Так, в исследовании L. Tang и соавт., в которое вошли 1449 человек в возрасте 40–65 лет, выявлены прямые сильные ассоциации увеличения площади ВЖТ с наличием АГ, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии [12]. В нашем исследовании среди всех изученных факторов риска у пациентов с ВО чаще всего встречалась АГ, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [11].

В отношении пациентов с верифицированной ИБС также существуют бесспорные доказательства клинической значимости КК. Так, у больных с известным атеросклеротическим поражением венечных артерий КК может рассматриваться как показатель, влияющий на выбор тактики хирургической реваскуляризации, а также обуславливающий прогноз пациента [13]. Доказана высокая прогностическая значимость оценки КК у пациентов с ИБС при различных подходах к реваскуляризации. Так, выявлена ассоциация выраженной коронарной кальцификации с развитием неблагоприятных событий после чрескожного коронарного вмешательства как в краткосрочном, так и в долгосрочном периоде. В исследовании Y. Zhang и соавт., в которое вошли 10 119 пациентов с ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, оценивали развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе инфаркта миокарда, смерти и повторной реваскуляризации в зависимости от степени выраженности кальциноза КА. Показано, что умеренная/выраженная кальцификация КА является независимым предиктором долгосрочного неблагоприятного прогноза у пациентов с ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [14]. Для пациентов, которым было выполнено коронарное шунтирование, оценка КК также рассматривается как возможный предиктор развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. K. Ertelt и соавт. в своем исследовании оценивали частоту конечных точек в 30-дневный период и на годовом этапе после коронарного шунтирования. Было обнаружено, что кальцификация КК при многофакторном анализе является независимым предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 1 год после перенесенной операции [15]. В нашем исследовании распространенность кальциноза КА в общей выборке пациентов с ИБС достигла

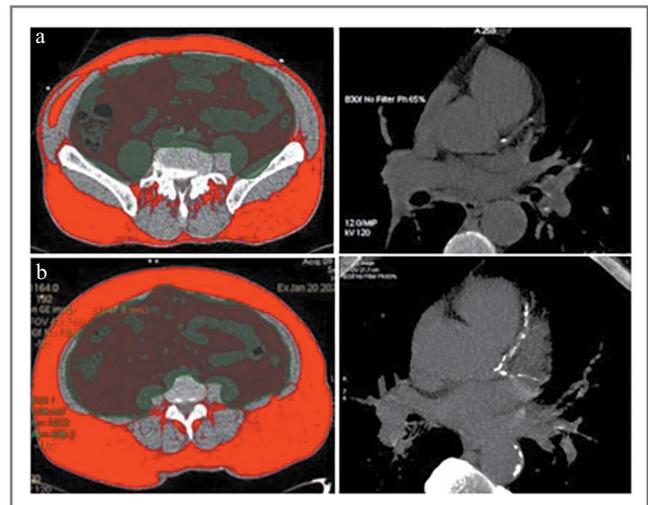


Рис. 3. Пациент А (без признаков ВО): ИМТ 31,1 кг/см², площадь ВЖТ 126 см², ВЖТ/ПЖТ 0,37, общий КК 24 АУ (а). Пациент В (с признаками ВО): ИМТ 32,1 кг/см², площадь ВЖТ 250,5 см², ВЖТ/ПЖТ 0,68, общий КК 934 АУ (б).

Fig. 3. Patient A (without signs of VO): BMI 31.1 kg/cm², SVAT 126 cm², VAT/SAT 0.37, total CC 24 AU (a). Patient B (with signs of VO): BMI 32.1 kg/cm², SVAT 250.5 cm², VAT/SAT 0.68, total CC 934 AU (b).

ла 79,2%, что согласуется с данными других авторов [16]. Распространенность кальциноза КА среди пациентов с ВО составила 100%, а без ВО – 81,82%. Проведенный сравнительный анализ показал у пациентов с ИБС и ВО статистически значимо более высокую распространенность умеренного ($p=0,0031$) и массивного ($p=0,026$) кальциноза КА. У пациентов без ВО статистически значимо чаще отмечалось отсутствие признаков КК ($p=0,047$). Согласно полученным данным наличие ВО у пациентов с ИБС ассоциировалось с более выраженным кальцинозом огибающей артерии ($p=0,0014$), правой КА ($p=0,00002$); кроме того, общий КИ ($p=0,0003$) был значимо выше, чем у пациентов без ВО. Полученные значения КК у пациентов с ВО свидетельствуют о наличии массивного (КИ>400) кальциноза КА, тогда как у пациентов без ВО отмечен умеренный кальциноз КА. Была выявлена прямая корреляционная связь площади ВЖТ с индексом КК на уровне огибающей ($r=0,527, p=0,002$) и правой КА ($r=0,355, p=0,039$), а также с общим КК ($r=0,4680, p=0,003$).

Для объяснения связи ВО и КК выдвигается гипотеза о том, что ВЖТ является метаболически высокоактивным жировым депо, в котором вырабатывается значительное количество адипоцитокинов с ярко выраженным проатерогенным потенциалом [17]. Это объясняет ее связь с риском развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц как с ожирением, так и без его признаков [18]. Вместе с тем в ранее проведенных зарубежных исследованиях показана роль адипоцитокинов в формировании депозитов кальция в сосудистой стенке при прогрессировании атеросклеротического поражения артерий. Так, в исследовании V. Larsen и соавт. выявлено, что высокий уровень лептина в значительной степени связан с повышением тяжести КК в моделях с поправкой на возраст, пол и образ жизни (ОШ 1,23, 95% ДИ 0,94–2,58). Наряду с этим увеличение концентрации интерлейкина-6 было ассоциировано с более высокой вероятностью прогрессирования КК у женщин, но не у мужчин (ОШ 1,42, 95% ДИ 0,72–2,72), тогда как высокие показатели адипонектина были значимо связаны со снижением

прогрессирования КК [19]. Предполагается, что адипоциты способны индуцировать КК через свой воспалительный фенотип. Макрофаги ЖТ индуцируют выработку провоспалительных цитокинов и адипокинов, инициирующих формирование мелких и крупных депозитов кальция. Сформированные микрокальцинаты, сливаясь, образуют пенетрирующую кальцификацию, обладающую дестабилизационным эффектом по отношению к атеросклеротической бляшке, тогда как большие участки макрокальцификатов характерны для стабильных бляшек [20]. В то же время получены данные о том, что в стабильной бляшке с макрокальцификацией может быть запущен механизм, вызывающий дальнейшее воспаление и, как следствие, прогрессирование кальцификации у пациентов с хроническим коронарным поражением [21]. Другим потенциальным механизмом вовлечения адипокинов в КК является индукция остеобластогенеза в результате дифференцировки перicyтов и/или гладкомышечных клеток сосудов. В данном случае образовавшиеся эктопические кальциевые депозиты также обладают высоким дестабилизационным потенциалом.

Кроме того, нам удалось выявить сильные ассоциации между ВО и КК, в то время как ИМТ не был связан с показателями КК у пациентов с ИБС, что не противоречит результатам других исследований. В исследовании М. Лее и соавт., в которое вошли 1078 пациентов с хронической болезнью почек (около 20% из них имели ИБС), выявлено наличие ассоциаций между ИМТ и отношением ОТ/ОБ с КК при однофакторном анализе. Однако в ходе многофакторного анализа ИМТ не имел значимой связи с КК (ОШ 1,026, 95% ДИ 0,973–1,082; $p=0,345$). Кроме того, ИМТ и КК имели парадоксальную связь. Так, ИМТ демонстрировал тенденцию к снижению риска КК в группе пациентов с ожирением, тогда как увеличение ОТ/ОБ было напрямую связано с увеличением риска КК [22]. В нашем исследовании по результатам ROC-анализа выявлено, что значения ВЖТ/ПЖТ выше 0,615 являются диагностически значимым признаком массивного

КК. Полученные результаты согласуются с данными Н. Парк и соавт., которые обнаружили наличие положительной корреляционной связи между КК и ВО. Также ВО было ассоциировано с КК > 100 (ОШ 1,81, 95% ДИ 1,669–1,972) [18]. Полученные нами данные позволяют рассматривать ВО как возможный маркер массивного КК как у лиц с верифицированной ИБС, так и у бессимптомных пациентов, особенно в общей популяции, где КК используется в качестве скрининга для оценки риска сердечно-сосудистых событий [23]. В такой когорте обследуемых лиц получение данных результатов абсолютно логично: следует оценивать не антропометрические показатели ИМТ и ОТ, а индекс ВЖТ/ПЖТ, поскольку именно он позволяет выделить группу с высокой вероятностью наличия КК.

Заключение

ВО и кальцификация КА демонстрируют высокую распространенность у пациентов с ИБС. КК ассоциирован с показателями ВО (площадью и объемом ВЖТ, а также индексом ВЖТ/ПЖТ), но не антропометрическими критериями ожирения (ИМТ). Кроме того, ВО является значимым диагностическим предиктором массивного КК. Эффективная диагностика осложненного течения атеросклероза, направленная на пациентоориентированную стратификацию риска у больных ИБС, в том числе подвергшихся различным вариантам реваскуляризации миокарда, основанная на знании общих механизмов формирования и прогрессирования атерокальциноза и ВО, представляется одной из приоритетных задач современной медицинской науки и здравоохранения.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ВЖТ – висцеральная жировая ткань
ВО – висцеральное ожирение
ДИ – доверительный интервал
ЖТ – жировая ткань
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
КА – коронарная артерия
КИ – кальциевый индекс
КК – коронарный кальциноз

ОБ – окружность бедер
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОТ – окружность талии
ОШ – отношение шансов
ПЖТ – подкожная жировая ткань
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
AU (Agatston Units) – единицы шкалы Агатстона для оценки кальцификации коронарных артерий

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1-25. DOI:10.1016/j.jacc.2017.04.052
- Dugani S, Gaziano TA. 25 by 25: achieving global reduction in cardiovascular mortality. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(1):10. DOI:10.1007/s11886-015-0679-4
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11 [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
- Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, et al. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(10):921-5. DOI:10.1016/j.jacc.2013.06.027
- Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ, et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing: the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(15):1622-32. DOI:10.1016/j.jacc.2011.01.019
- McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, et al. 10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors: Derivation in the MeSA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) With Validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study). *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(15):1643-53. DOI:10.1016/j.jacc.2015.08.035

7. Matsuzawa Y, Nakamura T, Shimomura I, Kotani K. Visceral fat accumulation and cardiovascular disease. *Obes Res.* 1995;3(Suppl. 5):645-7. DOI:10.1002/j.1550-8528.1995.tb00481.x
8. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(4):827-32. DOI:10.1016/0735-1097(90)90282-T
9. Коков А.Н., Брель Н.К., Масенко В.Л., и др. Количественная оценка висцерального жирового депо у больных ишемической болезнью сердца с использованием современных томографических методов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017;3:113-9 [Kokov AN, Brel NK, Masenko VL, et al. Quantitative assessment of visceral adipose depot in patients with ischemic heart disease by using of modern tomographic Methods. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017;3:113-9 (in Russian)]. DOI:10.17802/2306-1278-2017-6-3-113-119
10. Hung SP, Chen CY, Guo FR, et al. Combine body mass index and body fat percentage Measures to improve the accuracy of obesity screening in young adults. *Obes Res Clin Pract.* 2017;11(1):118. DOI:10.1016/j.orcp.2016.02.005
11. Груздева О.В., Акбашева О.Е., Бородкина Д.А., и др. Взаимосвязь показателей ожирения и адипокинов с риском развития сахарного диабета 2 типа через год после перенесенного инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2015;4:59-67 [Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Borodkina DA, et al. Relationship of obesity parameters and adipokines with the risk of 2nd type diabetes development in a year after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;4:59-67 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2015-4-59-67
12. Tang L, Zhang F, Tong N. The association of visceral adipose tissue and subcutaneous adipose tissue with Metabolic risk factors in a large population of Chinese adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(1):46-53. DOI:10.1111/cen.13013
13. Bourantas CV, Zhang YJ, Garg S, et al. Prognostic implications of coronary calcification in patients with obstructive coronary artery disease treated by percutaneous coronary intervention: a patient-level pooled analysis of 7 contemporary stent trials. *Heart.* 2014;100(15):1158-64. DOI:10.1136/heartjnl-2013-305180
14. Zhang Y, Song L, Song Y, et al. Impact of coronary artery lesion calcification on the long-term outcome of patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2019;47(1):34-41. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.01.004
15. Ertelt K, Généreux P, Mintz GS, et al. Impact of the severity of coronary artery calcification on clinical events in patients undergoing coronary artery bypass grafting (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial). *Am J Cardiol.* 2013;112(11):1730-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.07.038
16. Зыков М.В., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В., и др. Динамика коронарной кальцификации и ее связь с клиническим течением ишемической болезни сердца и остеопеническим синдромом. *Кардиология.* 2019;59(4):12-20 [Zykov MV, Hryachkova ON, Kashtalap VV, et al. Dynamics of Coronary Calcification and Its Association with the Clinical Course of Ischemic Heart Disease and Osteopenic Syndrome. *Kardiologiya.* 2019;59(4):12-20 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2019.4.10247
17. Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, et al. Adipocytes Directly Affect Coronary Artery Disease Pathogenesis via Induction of Adipokine and Cytokine Imbalances. *Front Immunol.* 2019;10:2163. DOI:10.3389/fimmu.2019.02163
18. Park HJ, Kim J, Park SE, et al. Increased risk of subclinical atherosclerosis associated with high visceral adiposity index in apparently healthy Korean adults: the Kangbuk Samsung Health Study. *Ann Med.* 2016;48(6):410-6. DOI:10.1080/07853890.2016.1183258
19. Larsen BA, Laughlin GA, Cummins K, et al. Adipokines and severity and progression of coronary artery calcium: Findings from the Rancho Bernardo Study. *Atherosclerosis.* 2017;265:1-6. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.022
20. Cardoso L, Weinbaum S. Microcalcifications, Their Genesis, Growth, and Biomechanical Stability in Fibrous Cap Rupture. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1097:129-55. DOI:10.1007/978-3-319-96445-4_7
21. Nadra I, Mason JC, Philippidis P, et al. Proinflammatory activation of macrophages by basic calcium phosphate crystals via protein kinase C and MAP kinase pathways: a vicious cycle of inflammation and arterial calcification? *Circ Res.* 2005;96(12):1248-56. DOI:10.1161/01.RES.0000171451.88616.c2
22. Lee MJ, Park JT, Park KS, et al. Normal body mass index with central obesity has increased risk of coronary artery calcification in Korean patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016;90(6):1368-76. DOI:10.1016/j.kint.2016.09.011
23. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in prediction of cardiovascular disease incidence: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med.* 2008;168(12):1333-9. DOI:10.1001/archinte.168.12.1333

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.07.2020



OMNIDOCTOR.RU

Достижение гистологической ремиссии язвенного колита при комбинированной антицитокиновой и клеточной терапии

О.В. Князев¹⁻³, С.Г. Хомерики¹, А.В. Каграманова¹, А.А. Лишинская¹, О.А. Смирнова¹, К.К. Носкова¹, А.И. Парфенов^{✉1}

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Сравнительный анализ степени гистологической ремиссии у больных язвенным колитом (ЯК) средней степени тяжести и тяжелой степени, получающих биологическую терапию ведолизумабом (ВДБ), мезенхимальными стромальными клетками (МСК), а также комбинированную терапию с применением МСК и ВДБ.

Материалы и методы. Исследован биопсийный материал 75 пациентов с тотальным или левосторонним ЯК средней степени тяжести и тяжелой степени. Пациенты были разделены на группы в зависимости от проводимой терапии: 1-я группа пациентов с ЯК ($n=29$) получила противовоспалительную терапию с использованием культуры МСК 2 млн/кг по схеме; 2-я группа ($n=27$) – ВДБ по рекомендуемой схеме; 3-я группа ($n=19$) – МСК+ВДБ. Эффективность проводимой терапии оценивали по уровню С-реактивного белка (СРБ), фекального кальпротектина (ФКП), индексу Мейо (ИМ) и индексу Гебса (ИГ).

Результаты. Выявлена прямая корреляция средней силы между исходными значениями уровня ФКП и ИГ перед проведением противовоспалительной терапии ЯК ($r=0,6605$, $p<0,05$). Через 12 нед от начала терапии в 1-й группе больных ($n=29$) уровень СРБ составил $7,8\pm 2,1$ мг/л, уровень ФКП – $409,3\pm 44,85$ мкг/г, средний ИГ – $1,2\pm 0,1$ балла. Через 12 нед от начала терапии во 2-й группе больных ($n=27$) уровень СРБ составил $8,4\pm 1,4$ мг/л, уровень ФКП – $435,5\pm 47,3$ мкг/г, средний ИГ – $1,35\pm 0,15$ балла. Через 12 нед от начала терапии в 3-й группе больных ($n=19$) уровень СРБ составил $6,4\pm 1,1$ мг/л, уровень ФКП – $290,6\pm 17,5$ мкг/г, средний ИГ – $0,9\pm 0,1$ балла. Подтверждена прямая связь сильной тесноты между значениями уровня ФКП и ИГ через 12 нед от момента проведения противовоспалительной терапии больных ЯК МСК ($r=0,8392$, $p<0,05$). У статистически значимого большинства пациентов, достигших показателей гистологической ремиссии, продолжительность заболевания составляла менее 5 лет.

Заключение. Наше исследование подтвердило, что клиническая и эндоскопическая ремиссия у больных ЯК не всегда соответствует гистологической ремиссии. Комбинированная антицитокиновая и клеточная терапия позволяет достичь более глубокой ремиссии и более успешно уменьшить степень воспаления слизистой оболочки кишки, чем монотерапия МСК и ВДБ. Достижения «глубокой ремиссии» мы сможем добиться при более раннем назначении биологической терапии. Определение уровня ФКП может стать предиктором и маркером заживления слизистой оболочки толстой кишки и степени гистологической ремиссии.

Ключевые слова: гистологическая ремиссия, фекальный кальпротектин, язвенный колит

Для цитирования: Князев О.В., Хомерики С.Г., Каграманова А.В., Лишинская А.А., Смирнова О.А., Носкова К.К., Парфенов А.И. Достижение гистологической ремиссии язвенного колита при комбинированной антицитокиновой и клеточной терапии. Терапевтический архив. 2021;93(12):1435–1442. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201212

ORIGINAL ARTICLE

Histological remission of ulcerative colitis with combined anti-cytokine and cell therapy

Oleg V. Knyazev¹⁻³, Sergey G. Khomeriki¹, Anna V. Kagramanova¹, Albina A. Lishchinskaya¹, Olga A. Smirnova¹, Karina K. Noskova¹, Asfold I. Parfenov^{✉1}

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Ryzykh National Medical Research Center of Coloproctology, Moscow, Russia;

³Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To conduct comparative analysis of histological remission in patients with moderate and severe ulcerative colitis (UC), receiving biological therapy vedolizumab, mesenchymal stem cell (MSC) treatment and combined stem cells and vedolizumab therapy.

Materials and methods. We studied biopsies of 75 patients with total or left-sided moderate and severe ulcerative colitis, divided into groups depending on treatment. The first group of UC patients ($n=29$) received stem cell therapy 2 mln per kg; the second group of UC patients ($n=27$) received vedolizumab and the third group ($n=19$) – MSC and vedolizumab. The efficacy of treatment was assessed by C reactive protein (CRP), Mayo score (MS), fecal calprotectin (FC) and Geboes score (GS).

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Парфенов Асфольд Иванович** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(916)678-10-17; e-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

✉ **Asfold I. Parfenov.** E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Князев Олег Владимирович – д-р мед. наук, зав. отд.-нием воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. научно-образовательного отд., вед. специалист организационно-методического отд. по колопроктологии ГБУ НИИ ОЗММ ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих», вед. науч. сотр. ГБУ НИИОЗММ. ORCID: 0000-0001-7250-0977

Oleg V. Knyazev. ORCID: 0000-0001-7250-0977

Хомерики Сергей Германович – д-р мед. наук, проф., рук. научно-исследовательского отд. патоморфологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4308-8009

Sergey G. Khomeriki. ORCID: 0000-0003-4308-8009

Results. We determined medium correlation between basic FC and MS before treatment ($r=0.6605$, $p<0.05$). After 12 weeks of treatment in the first group of UC patients ($n=29$) CRP was 7.8 ± 2.1 mg/l, FC 409.3 ± 44.85 $\mu\text{g/g}$, medium GS 1.2 ± 0.1 points. After 12 weeks of treatment in the second group of UC patients ($n=27$) CRP was 8.4 ± 1.4 mg/l, FC 435.5 ± 47.3 $\mu\text{g/g}$, medium GS 1.35 ± 0.15 points. After 12 weeks of treatment in the third group of UC patients ($n=19$) CRP was 6.4 ± 1.1 mg/l, FC 290.6 ± 17.5 $\mu\text{g/g}$, medium GS 0.9 ± 0.1 points. We proved strong direct relationship between FC and GS after 12 weeks of treatment in UC patients, receiving MSC ($r=0.8392$, $p<0.05$). The statistically significant majority of patients, achieved histological remission, have less than 5-year duration of disease.

Conclusion. Our study showed that clinical and endoscopic remission in UC patients does not always correlate with histological remission. Combined anti-cytokine and stem cells therapy contributes to achieve deep remission and decrease mucosa inflammation rather than single MSC or vedolizumab treatment. Deep remission could be achieved by earlier start of biological therapy. FC could be a predictor and marker of mucosa healing and histological remission

Keywords: histological remission, fecal calprotectin, ulcerative colitis

For citation: Knyazev OV, Khomeriki SG, Kagramanova AV, Lishchinskaya AA, Smirnova OA, Noskova KK, Parfenov AI. Histological remission of ulcerative colitis with combined anti-cytokine and cell therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1435–1442. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201212

Введение

Язвенный колит (ЯК) – хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся диффузным воспалением слизистой оболочки толстой кишки (СОТК), распространяющимся от прямой кишки в проксимальном направлении, и внекишечными (системными) проявлениями [1].

Цели лечения пациентов с ЯК претерпели значительные изменения с момента разработки концепции «*treat to target*» («лечение до цели»). До появления концепции заживления СОТК терапевтической целью терапии ЯК был простой контроль симптомов, таких как общее самочувствие пациента, абдоминальная боль, ректальное кровотечение, частота стула [2]. Так как имеет место несоответствие между клиническими симптомами и эндоскопической активностью, в настоящее время концепция «*treat to target*» в соответствии с положением *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease I (STRIDE-I)* предполагает не только достижение клинической ремиссии, но и эндоскопическое заживление СОТК (индекс Мейо – ИМ 0–1), нормализацию лабораторных маркеров воспаления (скорости оседания эритроцитов – СОЭ, С-реактивного белка – СРБ и уровня фекального кальпротектина – ФКП) [2]. *STRIDE-II* подтвердило долгосрочные цели *STRIDE-I* по клинической ремиссии и эндоскопическому заживлению СОТК [3].

Гистологическая ремиссия в настоящее время не является конечной мишенью терапии ЯК, но должна оцениваться как показатель глубины ремиссии. Так как гистологическая ремиссия связана с эндоскопическим заживлением, это может быть предиктором долгосрочных результатов терапии ЯК [4].

Клинические рекомендации и конечные точки клинических исследований предлагают клиницистам оценивать эффективность терапии, помимо разрешения клинических симптомов, эндоскопическим заживлением СОТК. Многочисленные исследования показали, что гистологическая ремиссия является наиболее благоприятным фактором прогноза у пациентов с ЯК и позволяет значительно уменьшить дозу и частоту приема глюкокортикостероидов [5–7].

Однако, несмотря на эндоскопические признаки заживления СОТК, при гистологическом исследовании, как правило, отмечается активность заболевания у 30–40% пациентов [8–10]. Согласно исследованиям, сохраняющаяся гистологическая активность воспалительного процесса у пациентов с ЯК увеличивает риск колоректальной неоплазии [11, 12].

S. Truelove и W. Richards впервые ввели гистологическую систему подсчета баллов для пациентов с ЯК в 1956 г. [13]. В настоящее время используется система подсчета баллов, созданная K. Geboes и соавт. [14] (индекс Гебса – ИГ), но она имеет ограничения, связанные с валидацией. В рамках регистрационных клинических исследований новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) осуществляется оценка достижения гистологической ремиссии по ИГ и индексу Робартса [15].

Наряду с ГИБП одним из новых перспективных методов лечения больных ЯК является биологическая терапия с использованием мезенхимальных стромальных клеток (МСК) костного мозга. В некоторых случаях одновременно с МСК пациенты получают сопутствующую антицитокиновую или иммуносупрессивную терапию. В настоящее время имеются данные о том, что новая стратегия терапии ЯК с применением МСК, как в комбинации с ГИБП, так и без них, способствует достижению гистологической ремиссии ЯК [16–18].

В научных публикациях, посвященных изучению достижения гистологической ремиссии воспалительных заболеваний кишечника, уделяется внимание выявлению статистически значимых корреляций между эндоскопической и гистологической активностью, а также с концентрацией ФКП и другими иммунобиологическими маркерами, но при этом в работах нет разделения на группы в зависимости от характера проводимой противовоспалительной терапии ЯК [10, 19, 20].

Цель исследования – сравнительный анализ степени гистологической ремиссии у больных ЯК средней степени тяжести и тяжелой степени, получающих биологическую терапию ведолизумабом (ВДБ), МСК, а также комбинированную терапию с применением МСК и ВДБ.

Кagramanova Анна Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-3818-6205

Лишинская Альбина Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-7891-2702

Смирнова Ольга Андреевна – мл. науч. сотр. лаб. нутрициологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-0088-4075

Носкова Карина Кадиевна – канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лаб. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-5734-0995

Anna V. Kagramanova. ORCID: 0000-0002-3818-6205

Albina A. Lishchinskaya. ORCID: 0000-0001-7891-2702

Olga A. Smirnova. ORCID: 0000-0002-0088-4075

Karina K. Noskova. ORCID: 0000-0001-5734-0995

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ЯК ($n=75$)**Table 1.** Clinical characteristics of UC patients ($n=75$)

Показатель	1-я группа ($n=29$)	2-я группа ($n=27$)	3-я группа ($n=19$)
Мужской/женский пол, абс. (%)	12 (41,4)/ 17 (58,6)	16 (59,2)/ 13 (40,8)	8 (42,1)/ 11 (57,9)
Me возраста, лет	32	38	31
<i>Курение, абс. (%)</i>			
Да	6 (20,7)	8 (29,6)	2 (10,5)
Нет	12 (41,4)	10 (37,0)	12 (63,1)
Курили ранее	11 (37,9)	9 (33,3)	5 (26,3)
<i>Длительность заболевания, годы, абс. (%)</i>			
<5 лет	14 (48,3)	10 (37,0)	9 (55,5)
>5 лет	15 (51,7)	17 (62,9)	10 (55,5)
<i>Оценка по общей шкале Мейо, абс. (%)</i>			
0–3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
4–6	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
7–9	19 (65,5)	18 (66,7)	11 (55,5)
10–12	10 (34,5)	9 (33,3)	8 (55,5)
<i>Протяженность поражения, абс. (%)</i>			
Проктит	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Левосторонний колит	10 (34,5)	13 (48,1)	9 (55,5)
Тотальный колит	19 (65,5)	14 (51,8)	12 (63,1)
Наличие кишечных осложнений	5 (17,2)	3 (11,1)	5 (26,3)
<i>Внекишечные проявления, абс. (%)</i>			
Всего	14 (48,3)	4 (14,8)	11 (57,9)
Скелетно-мышечные поражения	10 (34,5)	4 (14,8)	7 (36,8)
Поражение кожи и слизистых	4 (13,8)	0 (0,0)	3 (15,8)
Другое	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)

Материалы и методы

Исследован биопсийный материал 75 пациентов с тотальным или левосторонним ЯК средней степени тяжести и тяжелой степени в возрасте от 22 до 56 лет (средний возраст $31 \pm 2,5$ года). Пациенты были разделены на группы в зависимости от проводимой терапии:

- 1-я группа пациентов с ЯК ($n=29$) в возрасте от 22 до 51 года (медиана – Me 32) получила прогнотическую терапию с использованием МСК 2 млн/кг по схеме;
- 2-я группа пациентов с ЯК ($n=27$) в возрасте от 24 до 56 лет (Me 38) получила ВДБ по схеме;
- 3-я группа пациентов с ЯК ($n=19$) в возрасте от 27 до 52 лет (Me 31) получила МСК+ВДБ.

Характеристика пациентов. Данное исследование проводилось в отделении лечения воспалительных забо-

Таблица 2. Характеристика терапии у пациентов с ЯК ($n=75$)**Table 2.** Treatment in UC patients ($n=75$)

Показатель	1-я группа ($n=29$)	2-я группа ($n=27$)	3-я группа ($n=19$)
5-АСК, абс. (%)	29 (100,0)	27	19
Иммуномодуляторы, абс. (%)	16 (55,2)	22 (81,5)	11 (57,9)
Топические кортикостероиды, абс. (%)	15 (51,7)	14 (51,8)	7 (36,8)
Кортикостероиды, абс. (%)	25 (86,2)	23 (85,2)	16 (84,2)
Стероидозависимость, абс. (%)	11 (37,9)	8 (29,6)	9 (47,4)
Стероидорезистентность, абс. (%)	3 (10,3)	3 (11,1)	6 (31,6)
Бионаивные, абс. (%)	13 (44,8)	11 (40,7)	5 (26,3)
<i>ГИБП, абс. (%), в том числе:</i>			
Инфликсимаб	16 (55,2)	16 (59,2)	14 (73,7)
Адалимумаб	5 (17,2)	8 (29,6)	4 (21,1)
Голimumаб	0 (0,0)	3 (11,1)	0 (0,0)
Тофацитиниб	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Количество ГИБП в анамнезе, абс. (%)</i>			
1	11 (37,9)	8 (29,6)	10 (52,6)
2	5 (17,2)	5 (18,5)	4 (21,1)
3	0 (0,0)	3 (11,1)	0 (0,0)

Примечание. 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота.

леваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». В исследование включались пациенты старше 18 лет с диагнозом ЯК. Демографическая, клиническая информация и медикаментозная терапия на момент включения в исследование были получены из медицинских карт и интервью с пациентами (табл. 1, 2).

Клиническая и эндоскопическая оценка активности заболевания. Клиническую активность заболевания оценивали на момент первоначальной регистрации с помощью ИМ. Клиническая ремиссия определена как ≥ 2 баллов.

Всем пациентам проводилось эндоскопическое обследование с биопсией через 12 нед с момента включения в исследование. Эндоскопическая оценка проводилась по шкале К. Schroeder [21].

Оценка гистологической активности. Биопсийный материал взят во время эндоскопического исследования воспаленной или зажившей СОТК. Эксперт-патолог оценивал гистологическую активность заболевания по ИГ [14]. Степень гистологической ремиссии оценивали через 12 нед от момента включения пациента в исследование. Наибольшую степень воспаления в любом из сегментов СОТК считали максимальным ИГ. Гистологическая ремиссия определялась как ИГ ≤ 1 .

Таблица 3. Исходные уровни СРБ, ФКП, ИМ, ИГ**Table 3. Basic level of CRP, fecal calprotectin, Mayo score and Geboes score**

Показатель	1-я группа (n=29)	2-я группа (n=27)	3-я группа (n=19)
СРБ, мг/л	24,6±1,8	25,5±2,0	24,8±2,1
ФКП, мкг/г	1090±88,8	1000±83,9	1010±120,5
ИГ, баллы	4,6±0,4	4,35±0,25	4,5±0,3
ИМ, баллы	9,17±1,7	9,14±1,6	9,47±1,6

Измерение ФКП. При включении в исследование пациентам определяли уровень ФКП с помощью количественного иммуноферментного анализа в соответствии с инструкциями производителя (Ridascreen Calprotectin, Darmstadt, Germany).

Исходные показатели. Исходные уровни СРБ, ФКП, ИМ, ИГ представлены в табл. 3.

Статистический анализ проводили с помощью компьютерной программы IBM SPSS Statistics 24.0. Inc. и Stastica 7.0.

Эффективность проводимой терапии оценивали по индексам клинической, эндоскопической активности, иммунобиологическим и гистологическим маркерам воспаления: ИМ, уровню СРБ, ИГ и уровню ФКП. Глубокая ремиссия определялась как комбинация ИМ 0–1 балл и ИГ ≤1 балла.

Трансплантация МСК осуществлена до вступления в силу постановления Правительства РФ от 25.08.2017 №1015 «Об утверждении Правил аккредитации медицинских организаций на право проведения клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов». В соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации 1964 г. пациенты давали письменное информированное согласие перед участием в исследовании.

Результаты

У 71 (94,7%) пациента с ЯК перед включением в исследование выполнена биопсия СОТК с определением ИГ.

У большинства пациентов имелись структурные нарушения крипт (укорочение, деформация, уменьшение количества и/или неравномерное распределение бокаловидных клеток), отмечались хроническая слабо или умеренно выраженная воспалительная лимфо-плазмноклеточная инфильтрация и базальный плазмцитоз (очаговый или диффузный) собственной пластинки СОТК. При этом они выявлялись в сочетании со структурными нарушениями крипт, в составе инфильтрата обнаруживались нейтрофильные лейкоциты. Также было характерно повышенное содержание в нем эозинофильных лейкоцитов, местами проникающих в покровный эпителий и эпителий отдельных крипт (рис. 1).

Обнаружение единичных нейтрофилов в составе инфильтрата или интраэпителиально в покровном эпителии не учитывалось.

Для того чтобы установить причинно-следственные связи между значениями ИМ, ИГ, уровнями СРБ, ФКП, перед проведением противовоспалительной терапии выполнен корреляционный анализ между вышеуказанными показателями.

Выявлена прямая корреляция средней силы между исходными значениями уровня ФКП и ИГ перед проведением противовоспалительной терапии ЯК ($r=0,6605$, $p<0,05$); рис. 2.

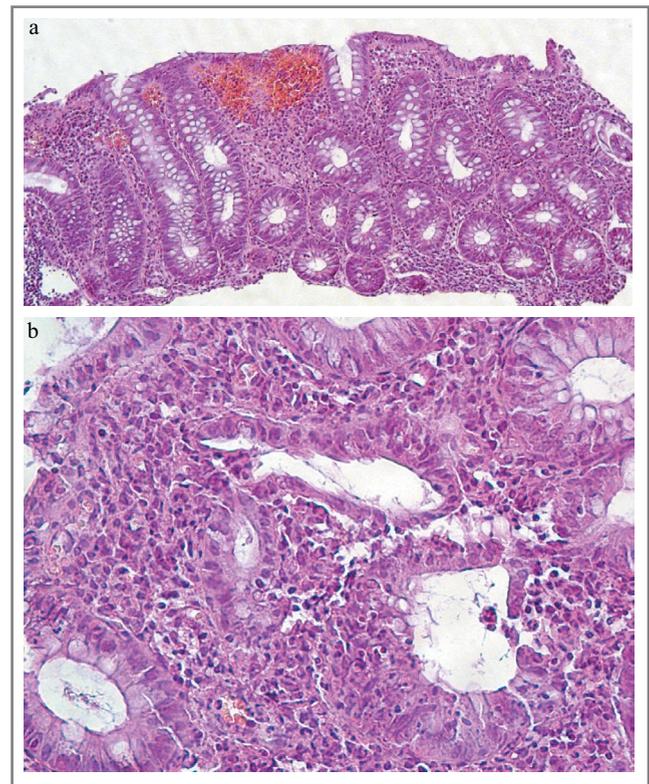


Рис. 1. ЯК, умеренная активность: а – дистрофия и участки десквамации поверхностного эпителия. Количество бокаловидных клеток снижено. Умеренная инфильтрация собственной пластинки, ×120; б – нейтрофилы между клетками эпителия и деструкция отдельных крипт, ×500. Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 1. Moderate ulcerative colitis: a – dystrophy and desquamation of surface epithelial cells. Decrease of Goblet cells. Moderate infiltration of lamina propria, ×120; b – neutrophils between epithelial cells and destruction of crypts, ×500. Hematoxylin and eosin staining.

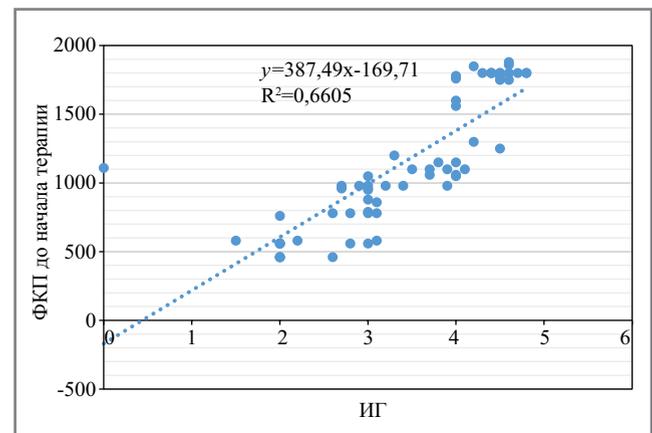


Рис. 2. Корреляционная зависимость между уровнем ФКП и ИГ у больных ЯК до проведения терапии.

Fig. 2. Correlation between FC and GS in UC patients before the treatment.

Также установлена прямая корреляция между исходными значениями ИМ и ИГ перед проведением противовоспалительной терапии ЯК ($r=0,7531$, $p<0,05$). Однако между исходными значениями уровня СРБ и ИГ перед проведением терапии ЯК установлена слабая связь ($r=0,3202$, $p<0,05$).

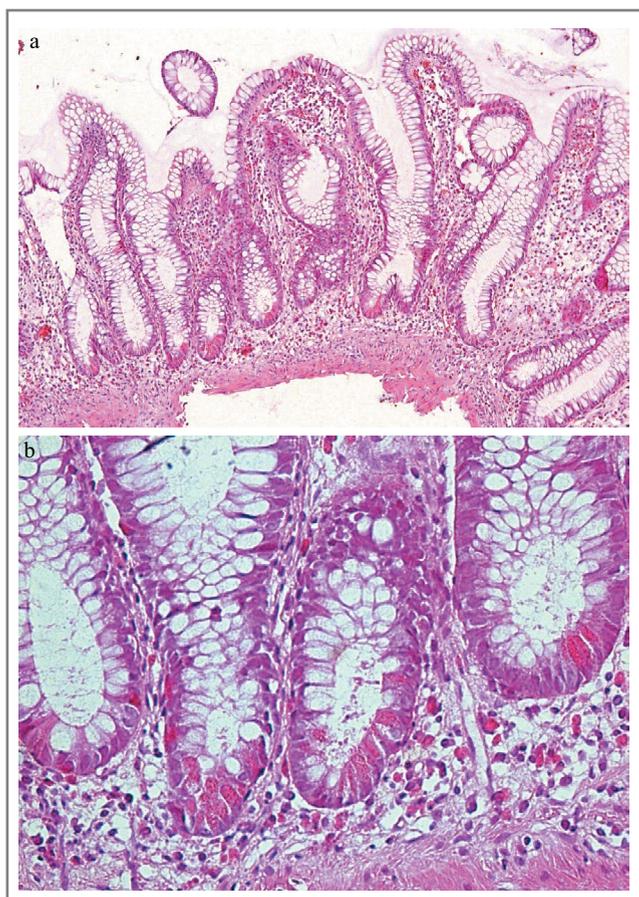


Рис. 3. ЯК, ремиссия: а – слабая воспалительная инфильтрация собственной пластинки. Много бокаловидных клеток. Выражены признаки хронизации воспаления: деформация и расщепление концевых отделов крипт, $\times 120$; б – панетовская метаплазия, $\times 500$. Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 3. UC, remission: a – mild inflammatory infiltration of lamina propria. Increase of Goblet cells. Signs of chronic inflammation: deformation and splitting of the end parts of the crypts, $\times 120$; b – Paneth cell metaplasia, $\times 500$. Hematoxylin and eosin staining.

В 1-й группе пациентов с ЯК ($n=29$) на фоне проводимой терапии МСК у 21 (72,4%) пациента на 8-й неделе терапии была зарегистрирована клиническая ремиссия по шкале Мейо, 6 (20,7%) пациентов достигли показателей клинического ответа, у 2 (6,9%) не выявлено положительной динамики.

Большинство пациентов с клинической ремиссией на 8-й неделе к 12-й неделе достигли также заживления слизистой оболочки. На 12-й неделе эндоскопическое исследование было проведено 23 (79,3%) пациентам, из них у 19 (65,5%) была диагностирована эндоскопическая ремиссия (ИМ 0–1), у 4 (13,8%) – неполная эндоскопическая ремиссия.

В связи с отсутствием ответа на проводимую терапию, а именно сохраняющейся или незначительно уменьшившейся кровавой диареей, анемией, лейкоцитозом, сохраняющимся высоким уровнем СРБ, СОЭ и ФКП, пациентам, которые не ответили на терапию МСК, были назначены ГИБП.

Через 12 нед от начала терапии в 1-й группе больных ($n=29$) уровень СРБ составил $7,8\pm 2,1$ мг/л, уровень ФКП – $409,3\pm 44,85$ мкг/г, средний ИГ – $1,2\pm 0,1$ балла.

Гистологическое заживление по ИГ ≤ 1 балла зарегистрировано у 10 (27,6%) пациентов, что выше, чем результаты многочисленных исследований, оценивающих степень гистологической ремиссии у больных ЯК, получающих стандартную терапию. Это может быть связано с тем, что аллогенные МСК костного мозга обладают как иммуномодулирующим, так и высоким регенеративным потенциалом, направленным на восстановление поврежденных тканей организма [22, 23].

В биопсийном материале отмечались слабая воспалительная инфильтрация собственной пластинки, большое количество бокаловидных клеток. Однако сохранялись признаки хронизации воспаления: деформация и расщепление концевых отделов крипт (рис. 3).

На 8-й неделе обследованы 27 (100,0%) пациентов из 2-й группы, которая получала ВДБ по схеме, рекомендуемой в инструкции по применению препарата.

На фоне проводимой терапии ВДБ у 20 (74,1%) пациентов на 8-й неделе терапии была зарегистрирована клиническая ремиссия по шкале Мейо, 4 (14,8%) пациента достигли показателей клинического ответа, у 3 (11,1%) положительная динамика отсутствовала. Следует отметить, что все пациенты, не ответившие на терапию ВДБ, уже получали терапию ГИБП.

Большинство пациентов с клинической ремиссией на 8-й неделе к 12-й неделе также достигли заживления слизистой оболочки. На 12-й неделе было проведено эндоскопическое исследование 21 (77,8%) пациенту, из них у 14 (51,8%) была диагностирована эндоскопическая ремиссия (ИМ 0–1), у 7 (25,9%) – неполная эндоскопическая ремиссия.

Через 12 нед от начала терапии во 2-й группе больных ($n=27$) уровень СРБ составил $8,4\pm 1,4$ мг/л, уровень ФКП – $435,5\pm 47,3$ мкг/г, средний ИГ – $1,35\pm 0,15$ балла.

Гистологическая ремиссия по ИГ ≤ 1 балла зарегистрирована у 6 (22,2%) пациентов, продемонстрировавших заживление слизистой оболочки при ЯК на 52-й неделе: в общей популяции – 39,7% и в популяции, ранее получавшей ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α), – 26,6%.

На фоне проводимой терапии ВДБ+МСК у 15 (78,9%) пациентов на 8-й неделе терапии была зарегистрирована клиническая ремиссия по шкале Мейо, 4 (21,1%) пациента достигли показателей клинического ответа. Пациентов, у которых отсутствовала положительная динамика, в 3-й группе не было; 14 (73,7%) пациентов с ЯК уже получали предшествующую терапию одним или более ГИБП.

Большинство пациентов с клинической ремиссией на 8-й неделе к 12-й неделе также достигли заживления слизистой оболочки. На 12-й неделе эндоскопическое исследование было проведено 19 (100,0%) пациентам, из них у 12 (63,2%) была диагностирована эндоскопическая ремиссия (ИМ 0–1), у 7 (36,8%) – неполная эндоскопическая ремиссия.

Через 12 нед от начала терапии в 3-й группе больных ($n=19$) уровень СРБ составил $6,4\pm 1,1$ мг/л, уровень ФКП – $290,6\pm 17,5$ мкг/г, средний ИГ – $0,9\pm 0,1$ балла.

Гистологическое заживление по ИГ ≤ 1 балла было зарегистрировано у 8 (42,1%) пациентов, что значительно выше, чем результаты многочисленных исследований, демонстрирующих заживление СОТК у больных ЯК в 10–19,5% случаев [10, 15, 19]. Большая частота достижения гистологической ремиссии в данной группе больных, видимо, связана с потенцированием противовоспалительного эффекта МСК и ВДБ.

Динамика основных клинико-лабораторных показателей в группах больных ЯК через 12 нед от начала терапии представлена в табл. 4.

Таблица 4. Динамика клинико-лабораторных показателей в группах больных ЯК через 12 нед от начала терапии**Table 4.** Dynamics of clinical and laboratory characteristics in groups of UC patients after 12 weeks of treatment

Показатель	1-я группа (n=29)	2-я группа (n=27)	3-я группа (n=19)
ИМ (клинико-эндоскопический), баллы	2,9±0,24	2,8±0,25	2,7±0,25
Гемоглобин, г/л	119,6±1,05	120,2±1,01	121,7±1,05
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	8,6±0,26	8,4±0,3	7,6±0,2
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	312,26±10,5	312,3±10,6	342,26±11,3
СОЭ, мм/ч	16,1±0,6	15,9±0,6	15,1±0,5
СРБ, мг/л	8,04±0,6	8,0±0,56	7,4±0,5
Сывороточное железо, мкмоль/л	13,3±0,5	13,2±0,5	15,6±0,7
ФКП, мкг/г	409,3±44,85	435,5±47,3	290,6±17,5*
ИГ, баллы	1,2±0,1	1,35±0,15	0,9±0,1*

* $p < 0,05$ – между 1 и 3-й группой, между 2 и 3-й группой.

Через 12 нед после проведения противовоспалительной терапии нами также выполнен корреляционный анализ между ИМ, уровнем СРБ, уровнем ФКП, ИГ и указанными выше показателями.

Подтверждена прямая связь между значениями уровня ФКП и ИГ через 12 нед от момента проведения терапии МСК ($r=0,8392$, $p < 0,05$); **рис. 4**.

Однако между исходными значениями уровня ИМ и ИГ через 12 нед от начала проведения терапии ЯК установлена слабая связь ($r=0,3618$, $p < 0,05$). Между значениями СРБ и ИГ через 12 нед от начала противовоспалительной терапии пациентов с ЯК связи не установлено ($p > 0,05$).

Результаты лабораторных исследований играют существенную роль в прогнозировании эффективности проводимой терапии.

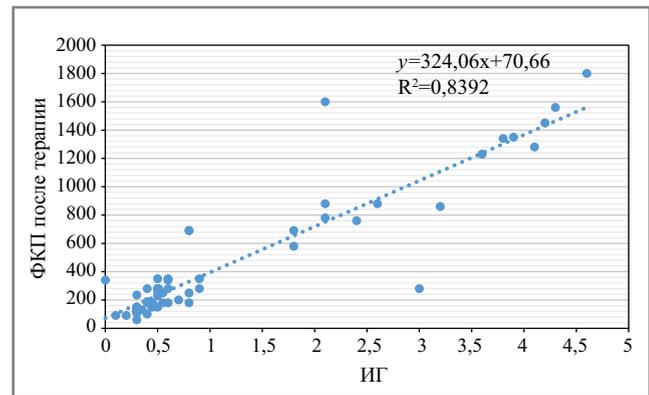
Результаты и обсуждение

Тенденция современной терапии ЯК направлена в сторону достижения гистологической ремиссии, а не только на эндоскопическое заживление слизистой оболочки кишки, уменьшение активности воспалительного процесса, увеличение продолжительности ремиссии, уменьшение частоты рецидивов заболевания.

Стратегия биологической терапии основана на концепции ведущей роли воспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкинов – ИЛ-1, ИЛ-12, ИЛ-23, интерферона γ и др.) в патогенезе воспаления в кишечной стенке и возможной их блокаде биологическими агентами [18, 23]. В нашем исследовании проведена сравнительная оценка эффективности биологической терапии аллогенными МСК костного мозга, селективным антиинтегриновым ГИБП ВДБ, а также комбинированной терапии МСК+ВДБ на степень заживления СОТК.

Ключевым критерием эффективности биологической терапии в нашей работе явилась гистологическая ремиссия, оцениваемая ИГ.

Механизм действия МСК, характерный как для аутологических, так и для аллогенных трансплантированных

**Рис. 4.** Корреляционная зависимость между уровнем ФКП и ИГ у больных ЯК через 12 нед от начала терапии.**Fig. 4.** Correlation between FC and GS in UC patients after 12 weeks of treatment.

клеток, заключается в их паракринной активности. Мигрируя в места повреждения и воспаления, МСК секретируют большое количество цитокинов (в основном противовоспалительных) и ростовых факторов (VEGF, FGF, IGF, PDGF и др.) и таким образом способствуют уменьшению воспаления, активизации собственных механизмов регенерации и восстановлению поврежденных тканей [24]. МСК снижают секрецию провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , интерферон γ) и увеличивают секрецию противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10), что приводит к уменьшению иммунного воспаления, активации ангиогенеза, ингибированию апоптоза и уменьшению степени окислительного стресса [22, 23]. Два биологических агента – МСК и ВДБ – потенцируют противовоспалительный эффект друг друга, тем самым способствуя более глубокому заживлению СОТК и достижению гистологической ремиссии.

Тем не менее не существует однозначного ответа на вопрос о том, должна ли гистологическая ремиссия быть целью лечения больных ЯК в реальной клинической практике. Во-первых, нет единой унифицированной формулировки понятия «гистологическая ремиссия». Во-вторых, ни один из предлагаемых гистологических индексов еще не валидирован и не стандартизирован.

В данной работе мы также провели проспективное наблюдательное исследование оценки возможной роли ФКП как биомаркера – предиктора гистологической ремиссии у больных ЯК. Более того, полученные результаты подчеркивают особую ценность рутинного гистологического исследования при наблюдении пациентов с ЯК.

Концепция STRIDE определила эндоскопическое заживление СОТК как цель терапии ЯК, но некоторые исследователи считают, что заживление слизистой также включает отсутствие гистологических признаков воспаления, так как существует большое количество исследований, показывающих взаимосвязь гистологической ремиссии с благоприятными исходами заболевания [2, 9, 11, 15, 24–26].

Гистологическая оценка является ресурсозатратным методом исследования, что требует поиска неинвазивных биомаркеров, сравнимых по информативности с колоноскопией. В некоторых исследованиях было показано, что ФКП тесно коррелирует со степенью гистологической активности у пациентов с ЯК [27]. В данном исследовании мы наблюдали, что низкий уровень ФКП связан с гистологической ремиссией.

Заключение

Результаты нашего исследования подтвердили тот факт, что клиническая и эндоскопическая ремиссия у больных ЯК не всегда соответствует гистологической ремиссии. Гистологическая ремиссия с учетом современных терапевтических возможностей может стать достижимой, а также явиться «золотым стандартом» эффективности терапии больных ЯК. Биологическая терапия и клеточная терапия как наиболее эффективный и современный метод противовоспалительной терапии воспалительных заболеваний кишечника позволяют достичь целей новой концепции STRIDE. Комбинированная терапия с применением МСК и ВДБ у пациентов с ЯК способствует достижению более глубокой ремиссии и уменьшению степени воспаления слизистой оболочки кишки, чем монотерапия МСК и ВДБ.

Определение уровня ФКП может стать предиктором и маркером заживления СОТК и степени гистологической

ремиссии. Однако уровень ФКП целесообразно рассматривать не как альтернативный метод оценки эффективности проводимой терапии, а как дополнительный метод обследования. Поскольку гистологические особенности ЯК варьируют в зависимости от стадии заболевания, для объективной оценки гистологической активности необходимы гистологические балльные системы. Соответственно, для установления гистологической ремиссии как важнейшего маркера прогноза больных ЯК необходимы многоцентровые проспективные исследования, включающие большое число пациентов.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Список сокращений

ВДБ – ведолизумаб
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ИГ – индекс Гебса
 ИЛ – интерлейкин
 ИМ – индекс Мейо
 МСК – мезенхимальные стволовые клетки
 СОТК – слизистая оболочка толстой кишки

СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 СРБ – С-реактивный белок
 ФКП – фекальный кальпротектин
 ФНО- α – фактор некроза опухоли α
 ЯК – язвенный колит
 STRIDE – Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Хатьков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В., и др. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга. М.: Вита-ПРЕСС, 2017 [Khat'kov IE, Parfenov AI, Knyazev OV, et al. *Vospalitel'nye zaboлевaniia kishchnika v praktike terapevta i khirurga*. Moscow: Vita-PRESS, 2017 (in Russian)].
- Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1324-38. DOI:10.1038/ajg.2015.233
- Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al.; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83. DOI:10.1053/j.gastro.2020.12.031
- Ungaro R, Colombel JF, Lisoos T, et al. A Treat-to-Target Update in Ulcerative Colitis: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(6):874-83. DOI:10.14309/ajg.000000000000183
- Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):483-9.e3. DOI:10.1016/j.cgh.2010.12.028
- Zenlea T, Yee EU, Rosenberg L, et al. Histology grade is independently associated with relapse risk in patients with ulcerative colitis in clinical remission: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:685-90. DOI:10.1038/ajg.2016.50
- Bryant RV, Burger DC, Delo J, et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut*. 2016;65:408-14. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309598
- Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Маев И.В., и др. Проблемы диагностики гистологической ремиссии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Архив патологии*. 2017;79(3):3-9 [Tertychnyi AS, Akhrieva KhM, Maev IV, et al. *Problemy diagnostiki gistologicheskoi remissii u bol'nykh s vospalitel'nymi zaboлевaniiami kishchnika*. *Arkhiv patologii*. 2017;79(3):3-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/pathol20177933-9
- Narang V, Kaur R, Garg B, et al. Association of endoscopic and histological remission with clinical course in patients of ulcerative colitis. *Intest Res*. 2018;16:55-61. DOI:10.5217/ir.2018.16.1.55
- Mosli MH, Feagan BG, Zou G, et al. Development and validation of a histological index for UC. *Gut*. 2017;66:50-8. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310393
- Bopanna S, Roy M, Das P, et al. Role of random biopsies in surveillance of dysplasia in ulcerative colitis patients with high risk of colorectal cancer. *Intest Res*. 2016;14:264-9. DOI:10.5217/ir.2016.14.3.264
- Colman RJ, Rubin DT. Histological inflammation increases the risk of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a systematic review. *Intest Res*. 2016;14:202-10. DOI:10.5217/ir.2016.14.3.202
- Truelove SC, Richards WC. Biopsy studies in ulcerative colitis. *Br Med J*. 1956;1:1315-8. DOI:10.1136/bmj.1.4979.1315
- Geboes K, Riddell R, Ost A, et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut*. 2000;47:404-9. DOI:10.1136/gut.47.3.404
- Löwenberg M, Vermeire S, Mostafavi N, et al. Vedolizumab Induces Endoscopic and Histologic Remission in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019;157(4):997-1006.e6. DOI:10.1053/j.gastro.2019.05.067
- Knyazev O, Kagramanova A, Kulakov D, et al. Combined therapy with adalimumab and mesenchymal stromal cells contributes to reduction in the degree of inflammation in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2019;13(Suppl. 1):S350. DOI:10.1093/ecco-jcc/jyy222.600
- Knyazev O, Kagramanova A, Lishchinskaya A, et al. Combined therapy with mesenchymal stromal cells and vedolizumab contributes to deep remission in ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(8S):628. DOI:10.1177/2050640619854663/journals.sagepub.com/home/ueg
- Князев О.В., Парфенов А.И. Клеточные технологии и биологическая терапия хронических воспалительных заболеваний кишечника. М.: Вита-ПРЕСС, 2020; с. 310 [Knyazev OV, Parfenov AI. *Kletochnye tekhnologii i biologicheskaya terapiya khronicheskikh vospalitel'nykh zaboлевaniy kishchnika*. Moscow: Vita-PRESS, 2020; p. 310 (in Russian)].

19. Malvão LDR, Madi K, Esberard BC, et al. Fecal calprotectin as a noninvasive test to predict deep remission in patients with ulcerative colitis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(3):e24058. DOI:10.1097/MD.00000000000024058
20. Шукина О.Б., Кондрашина Э.А., Харитидис А.М., и др. Оценка гистологических показателей у больных с клинической ремиссией язвенного колита. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;(6):39-43 [Shchukina OB, Kondrashina EA, Kharitidis AM, et al. Evaluation of histological parameters in patients with clinical remission of ulcerative colitis. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;(6):39-43 (in Russian)].
21. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625-9. DOI:10.1056/NEJM198712243172603
22. Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation. *Cell Stem Cell*. 2013;13(4):392-402. DOI:10.1016/j.stem.2013.09.006
23. Terai S, Tsuchiya A. Status of and candidates for cell therapy in liver cirrhosis: overcoming the “point of no return” in advanced liver cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2017;52(2):129-40. DOI:10.1007/s00535-016-1258-1
24. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011;141:1194-201. DOI:10.1053/j.gastro.2011.06.054
25. Patel A, Panchal H, Dubinsky MC. Fecal calprotectin levels predict histological healing in ulcerative colitis. *Inflam Bowel Dis*. 2017;23:1600-4. DOI:10.1097/MIB.0000000000001157
26. Zittan E, Kelly OB, Kirsch R, et al. Low fecal calprotectin correlates with histological remission and mucosal healing in ulcerative colitis and colonic Crohn’s disease. *Inflam Bowel Dis*. 2016;22:623-30. DOI:10.1097/MIB.0000000000000652
27. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, et al. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33:14-22. DOI:10.1097/00005176-200107000-00003

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.05.2021



OMNIDOCTOR.RU



Ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными модуляторами сердечной сократимости

А.А. Сафиуллина^{✉1}, Т.М. Ускач^{1,2}, С.В. Добровольская¹, М.А. Саидова¹, И.В. Жиров^{1,2}, С.Н. Терешенко^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить влияние модуляции сердечной сократимости на обратное ремоделирование и работу миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (СН) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).

Материалы и методы. В группе из 40 пациентов с сочетанием хронической СН и фибрилляцией предсердий проанализированы динамика стандартных ЭхоКГ-параметров и эффективность миокардиальной работы левого желудочка (ЛЖ) на фоне 12-месячной терапии модуляции сердечной сократимости (МСС).

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом положительном влиянии МСС на параметры ремоделирования ЛЖ и эффективность миокардиальной работы по данным ЭхоКГ.

Заключение. Трансторакальная ЭхоКГ является основным методом визуализации и предоставляет большие возможности для оценки эффективности лечения СН, в том числе и немедикаментозными методами, такими как МСС. Оценка миокардиальной работы ЛЖ у пациентов с СН и имплантированными устройствами МСС является перспективным научным и практическим методом исследования.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, модуляция сердечной сократимости, миокардиальная работа, эхокардиография

Для цитирования: Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Добровольская С.В., Саидова М.А., Жиров И.В., Терешенко С.Н. Ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными модуляторами сердечной сократимости по данным эхокардиографии. Терапевтический архив. 2021;93(12):1443–1450. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201218

ORIGINAL ARTICLE

Myocardial remodeling in patients with chronic heart failure and implanted cardiac contractility modulators

Alfiya A. Safiullina^{✉1}, Tatiana M. Uskach^{1,2}, Svetlana V. Dobrovolskaya¹, Marina A. Saidova¹, Igor V. Zhironov^{1,2}, Sergey N. Tereshchenko^{1,2}

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the effect of cardiac contractility modulation on reverse remodeling and myocardial function in patients with chronic heart failure (HF) according to echocardiography (EchoCG).

Materials and methods. In a group of 40 patients with a combination of chronic HF and atrial fibrillation (AF), the dynamics of standard EchoCG parameters and the effectiveness of myocardial work of the left ventricle (LV) against the background of 12-month therapy of cardiac contractility modulation (CCM) were analyzed.

Results. The results obtained indicate a statistically significant positive effect of CCM on LV remodeling parameters and the effectiveness of myocardial work according to EchoCG.

Conclusion. Transthoracic echocardiography is the main imaging method and provides great opportunities for evaluating the effectiveness of HF treatment, including non-drug methods such as CCM. Evaluation of LV myocardial function in patients with HF and implanted CCM devices is a promising scientific and practical research method.

Keywords: heart failure, atrial fibrillation, cardiac contractility modulation, myocardial work, echocardiography

For citation: Safiullina AA, Uskach TM, Dobrovolskaya SV, Saidova MA, Zhironov IV, Tereshchenko SN. Myocardial remodeling in patients with chronic heart failure and implanted cardiac contractility modulators according to echocardiography. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021;93(12):1443–1450. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201218

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Сафиуллина Альфия Ахатовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(916)334-79-72; e-mail: a_safiullina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-4698

Ускач Татьяна Марковна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-4318-0315

Добровольская Светлана Валерьевна – врач отд. ультразвуковых методов исследования Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-0580-393X

✉ Alfiya A. Safiullina. E-mail: a_safiullina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-4698

Tatiana M. Uskach. ORCID: 0000-0003-4318-0315

Svetlana V. Dobrovolskaya. ORCID: 0000-0003-0580-393X

Введение

Сердечная недостаточность (СН) считается сердечно-сосудистой эпидемией XXI в. Согласно статистическим данным распространенность СН превышает 25 млн случаев во всем мире [1, 2]. Как известно, трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ) является основным методом визуализации у пациентов с СН. Данный метод по сравнению с другими технологиями обладает существенными преимуществами, такими как широкая доступность, безопасность, высокая информативность и относительно низкая стоимость.

Основу лечения хронической СН (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составляет оптимальная медикаментозная терапия (ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, β -адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики и др.). В последние десятилетия для улучшения качества жизни и прогноза пациентов с ХСН в дополнение к медикаментозной терапии все шире применяются различные имплантируемые устройства (кардиовертеры-дефибрилляторы, приборы для сердечной ресинхронизирующей терапии – СРТ и др.). Имплантация кардиовертера-дефибриллятора показана пациентам со снижением ФВ ЛЖ до 35% и менее с целью профилактики внезапной сердечной смерти, но данное устройство не влияет на клиническое течение заболевания и качество жизни. СРТ – это метод лечения, основанный на имплантации трехкамерного электрокардиостимулятора для проведения постоянной стимуляции обоих желудочков у пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ менее 35% и расширением комплекса QRS [3]. СРТ уменьшает риск смерти и частоту госпитализаций из-за декомпенсации ХСН у данной категории больных. Необходимо отметить, что при длительности QRS < 130 мс эффективность СРТ снижается. Известно, что около 70% пациентов с СН имеют узкий комплекс QRS [4]. Таким образом, огромная часть пациентов с ХСН с сохраняющимися симптомами на фоне оптимальной медикаментозной терапии не имеют прямых показаний для СРТ [5]. Также СРТ не находит широкого применения у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), доля которых по разным сведениям составляет от 21 до 68% среди всех больных с ХСН [6, 7]. Данные пациенты с симптомной ХСН являются потенциальными кандидатами для относительно нового метода электрофизиологического лечения – модуляции сердечной сократимости (МСС). Механизм его действия основан на нанесении двухфазного импульса в перегородку правого желудочка (ПЖ) в абсолютный рефрактерный период фазы деполяризации кардиомиоцита (КМЦ). Таким образом, импульсы МСС не вызывают нового потенциала действия и нового сокращения КМЦ. Во время работы устройства происходит увеличение силы сокращения миокарда за счет улучшения сократительной функции КМЦ и при этом не

повышается потребность миокарда в кислороде [8]. В клинических исследованиях на фоне терапии МСС доказаны улучшение функционального класса (ФК) ХСН, повышение пикового потребления кислорода, снижение концентрации мозгового натрийуретического пептида и повышение переносимости физических нагрузок, улучшение качества жизни, а в некоторых работах утверждается о положительном влиянии МСС на глобальную сократительную функцию ЛЖ и его размеры [9, 10]. Следует отметить, что подробный анализ ЭхоКГ-параметров у пациентов с МСС не проводился ни в одном из опубликованных клинических исследований. Работы, в которых изучались параметры ЭхоКГ, имели ограничения в виде короткого периода наблюдения и небольшой выборки пациентов. В этой связи оценить точно параметры ремоделирования миокарда ЛЖ на фоне лечения МСС было сложно. Ни в одном из исследований не проведена оценка параметров левого предсердия (ЛП) – как его функции, так и размеров. Данный анализ особенно актуален при сочетании ХСН и ФП, при котором возможно применение устройства нового поколения без предсердного электрода [11, 12]. Таким образом, у пациентов с ХСН и МСС до настоящего времени не проводилась детальная оценка ЭхоКГ-показателей, отражающих степень ремоделирования миокарда. В последнее время актуальным является определение работы миокарда при ЭхоКГ-исследовании у разных групп пациентов. Основными определяемыми показателями этого метода являются: *индекс глобальной работы* (global work index – GWI) – вся работа, совершаемая ЛЖ за период времени от закрытия до открытия митрального клапана (МК), определяемая как площадь петли «давление–деформация» (мм рт. ст. %); *глобальная конструктивная работа* (global constructive work – GCW), выполненная миокардом ЛЖ, – работа, способствующая изгнанию крови во время систолы (мм рт. ст. %); *глобальная утраченная работа* (global wasted work – GWW) – выполненная миокардом работа, которая не способствует изгнанию крови из полости ЛЖ (мм рт. ст. %), и *эффективность глобальной работы* (global work efficiency – GWE) – отношение конструктивной работы к сумме конструктивной и потерянной работ [GCW/(GCW+GWW)] (%) [13]. Изучение данных показателей у пациентов с ХСН и имплантированными приборами МСС представляет несомненный научный и практический интерес.

Цель исследования – изучение влияния МСС на обратное ремоделирование и работу миокарда в течение 12 мес у пациентов с ХСН и ФП.

Материалы и методы

В исследование включены 40 пациентов, подписавших информированное согласие и соответствовавших следующим критериям включения: документально подтвержденная ХСН с ФВ ЛЖ (20–40%), II–III ФК по NYHA в течение

Саидова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ультразвуковых методов исследования Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-3233-1862

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Marina A. Saidova. ORCID: 0000-0002-3233-1862

Igor V. Zhiron. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Таблица 1. Общая характеристика пациентов**Table 1. General characteristics of patients**

Показатель	Значение
Возраст, лет	60,5 [55,0; 66,0]
Мужчины, абс. (%)	31 (77,5)
ХСН ишемического генеза/ неишемического генеза, абс. (%)	20 (50)/20 (50)
ФК ХСН (НУНА), абс. (%)	II ФК – 18 (45)/ III ФК – 22 (55)
ФВ ЛЖ, %	30 [26,5; 37]
ФП пароксизмальная форма/ постоянная форма, абс. (%)	21 (52,5)/19 (47,5)
Курение, абс. (%)	17 (42,5)
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	11 (27,5)
ИМТ, кг/м ²	29 [25,5; 32,0]
ИКД/ЭКС, абс. (%)	9 (22,5)/2 (5)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

как минимум 3 мес до скрининга в сочетании с ФП, оптимальная терапия ХСН в соответствии с текущими рекомендациями, стабильное состояние ≥ 1 мес. Имплантация МСС-устройств проводилась в течение 2018 г.

Согласно протоколу исследования всем пациентам до имплантации устройства и через 2, 6 и 12 мес наблюдения проводилась ТТЭхоКГ. Она выполнялась на ультразвуковом аппарате экспертного уровня (Vivid E9, GE, Norway) с использованием матричного ультразвукового датчика M5Sc-D в положении пациента лежа на левом боку с ЭхоКГ-синхронизацией и использованием стандартных ЭхоКГ-позиций в В-, М-, РW-, СW-режимах, тканевой миокардиальной доплерографии (ТМД). Исследование сохранялось в цифровом формате для анализа в автономном режиме. В дальнейшем изображение обрабатывалось на рабочей станции

EchoPac (version 203, General Electric Medical Health). По данным ТТЭхоКГ оценивались стандартные показатели: переднезадний размер (ПЗР) ЛП, максимальный объем ЛП, конечные диастолический (КДР) и систолический (КСР) размеры ЛЖ, ПЗР и базальный размер ПЖ, площадь правого предсердия (СПП), конечные диастолический (КДО) и систолический объемы (КСО) ЛЖ с определением ФВ ЛЖ (biplane Simpson), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), степень митральной (МР) и трикуспидальной регургитации (ТР). Оценивалось пиковое значение ранней диастолической скорости трансмитрального потока (пик Е), который определялся в апикальной четырехкамерной позиции с использованием импульсной волновой доплерографии. ТМД проводилась при частоте кадров более 140–150 в секунду. Оценивались пиковые значения ранней скорости движения кольца МК от перегородочной и боковой стенок ЛЖ (Ems – скорость движения фиброзного кольца МК от септальной части фиброзного кольца, Eml – скорость движения фиброзного кольца МК от латеральной части фиброзного кольца). Рассчитывался показатель E/E_m (отношение пиковой скорости трансмитрального кровотока к средней скорости движения от фиброзных колец МК), косвенно отражающий давление наполнения ЛЖ (с чувствительностью 89% и специфичностью 91%) [14, 15].

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Excel 2010 и статистических программ SPSS Statistics 26. Качественные величины представлены как абсолютные значения и проценты. Использовались следующие методы статистического анализа: U-критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона. Параметры, приводимые в табл. 1–7, представлены в виде: Me – медиана, Lq; Uq – межквартильный размах. За минимальный уровень значимости принято $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Все пациенты, включенные в исследование, до имплантации приборов МСС получали оптимальную терапию

Таблица 2. Динамика показателей ЭхоКГ на фоне лечения (n=40)**Table 2. Dynamics of echocardiography indicators during treatment (n=40)**

Показатель	Исходно	2 мес	p	6 мес	p*	12 мес	p**
ФВ ЛЖ, %	30 [26; 37]	34 [27; 40]	0,01	38 [30; 42]	0,0006	39 [31; 45]	0,000002
КДР ЛЖ, см	6,7 [6,3; 7,1]	6,5 [6,3; 7,1]	0,1	6,4 [5,9; 6,9]	0,1	6,3 [5,7; 6,8]	0,01
КСР ЛЖ, см	5,5 [5,0; 6,1]	5,1 [4,6; 6,0]	0,07	4,9 [4,6; 5,7]	0,06	4,8 [4,5; 5,6]	0,002
КДО ЛЖ, мл	220 [187; 262]	216 [158; 258]	0,6	208 [134; 256]	0,3	194 [129; 226]	0,02
КСО ЛЖ, мл	153 [116; 190]	144 [96; 189]	0,2	134 [95; 176]	0,1	128 [95; 172]	0,002
ЛП, см	4,7 [4,5; 5,2]	4,6 [4,2; 5,1]	0,4	4,4 [4,0; 4,9]	0,2	4,3 [4,0; 4,9]	0,2
Объем ЛП, мл	120 [86; 144]	110 [80; 136]	0,6	104 [74,5; 126]	0,2	104 [74; 126]	0,2
МР	1,5 [1,5; 2,0]	1,5 [1,5; 2,0]	0,3	1,5 [1,5; 2,0]	0,8	1,5 [1,5; 2,0]	0,8
ТР	1,5 [1,0; 2,0]	1,5 [1,5; 2,0]	0,06	1,5 [1,5; 2,0]	0,06	1,5 [1,5; 2,0]	0,06
Eml	9,0 [6,0; 10,0]	9,0 [6,0; 11,0]	0,7	8,0 [7,0; 11,0]	0,5	9,0 [7,0; 11,0]	0,6
Ems	4,0 [3,0; 5,0]	5,0 [3,5; 6,5]	0,1	4,0 [3,0; 6,0]	0,7	5,0 [3,0; 6,0]	0,6
E/E _m	13,0 [7,0; 20,8]	12,0 [7,0; 20,5]	0,03	12,0 [7,0; 21,0]	0,004	12,25 [8,0; 15,0]	0,01
ПЗР ПЖ, см	2,9 [2,6; 3,0]	2,9 [2,6; 3,1]	0,7	2,8 [2,6; 3,0]	0,9	2,8 [2,5; 3,0]	0,06
СПП	22 [18,0; 26,0]	21 [17,0; 26,0]	0,6	23 [16,0; 26,0]	0,4	20,5 [17,0; 27,0]	0,9
СДЛА, мм. рт. ст.	31,0 [24; 38]	30,0 [27; 40]	0,07	30,0 [25; 42]	0,4	30,0 [27; 40]	0,2

Примечание. Здесь и далее в табл. 4, 5: p – сравнение исходных данных и через 2 мес; p* – сравнение исходных данных и через 6 мес; p** – сравнение исходных данных и через 12 мес.

Таблица 3. Исходные ЭхоКГ-параметры пациентов с ХСН ишемической и неишемической этиологии**Table 3. Baseline echocardiography parameters in patients with chronic heart failure of ischemic and non-ischemic etiology**

Показатель	ХСН		p
	ишемической этиологии	неишемической этиологии	
ФВ ЛЖ, %	30 [25; 37]	30 [28; 36]	0,5
КДР ЛЖ, см	7,0 [6,3; 7,3]	6,4 [6,0; 7,0]	0,1
КСР ЛЖ, см	5,9 [5,1; 6,2]	5,5 [4,8; 5,8]	0,3
КДО ЛЖ, мл	242 [184; 264]	194 [159; 219]	0,04
КСО ЛЖ, мл	157 [119; 190]	128 [105; 154]	0,1
ЛП, см	4,6 [4,3; 5,2]	4,7 [4,1; 5,1]	0,9
Объем ЛП, мл	105 [85; 146]	112 [90; 144]	0,8
МР	1,5 [1,12; 2,0]	1,75 [1,5; 2,0]	0,8
ТР	1,5 [1,0; 2,0]	1,5 [1,5; 2,0]	0,9
Eml	9,0 [6,0; 10,5]	9,0 [6,0; 11,0]	0,9
Ems	5,0 [3,0; 7,0]	5 [3,0; 7,0]	0,9
E/E _m	11,8 [7,2; 20,1]	13,0 [9,1; 19,0]	0,8
ПЗР ПЖ, см	2,9 [2,6; 2,9]	2,9 [2,6; 3,0]	1,0
СПП	20,0 [18,0; 27,5]	23,0 [17,2; 26,0]	0,5
СДЛА, мм. рт. ст.	31 [22; 39]	30 [24; 37]	0,8

ХСН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 42,5%, блокаторы рецепторов ангиотензина – 25%, ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина – 32,5%, β-адреноблокаторы – 100%, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) – 100%, петлевые диуретики – 100%) и находились в состоянии компенсации явлений ХСН как минимум 30 дней.

Основные ЭхоКГ-параметры в динамике представлены в табл. 2.

Таблица 4. Динамика ЭхоКГ-параметров в группе ХСН ишемической этиологии (группа 1) на фоне лечения (n=20)**Table 4. Dynamics of echocardiography parameters in the group of patients with chronic heart failure of ischemic etiology (group 1) during treatment (n=20)**

Показатель	Исходно	2 мес	p	6 мес	p*	1 год	p**
ФВ ЛЖ, %	30 [25; 37]	35 [29; 38]	0,004	38 [30; 39]	0,005	35 [30; 41]	0,001
КДР ЛЖ, см	7,0 [6,3; 7,3]	6,9 [6,3; 7,4]	0,8	6,7 [6,4; 7,1]	0,6	6,9 [6,2; 7,3]	0,7
КСР ЛЖ, см	5,9 [5,1; 6,2]	5,5 [4,6; 6,1]	0,8	5,5 [4,6; 6,0]	0,6	5,4 [5,0; 6,3]	0,1
КДО ЛЖ, мл	242 [184; 264]	224 [188; 267]	0,9	221 [173; 283]	0,8	228 [191; 235]	0,3
КСО ЛЖ, мл	157 [119; 190]	155 [1113; 185]	0,4	144 [104; 202]	0,3	145 [119; 180]	0,01
ЛП, см	4,6 [4,3; 5,2]	4,8 [4,4; 5,2]	0,1	4,8 [4,5; 5,5]	0,1	4,6 [4,3; 5,3]	0,4
Объем ЛП, мл	105 [85; 146]	120 [90; 147]	0,3	120 [77; 146]	0,5	105 [77; 144]	0,3
МР	1,5 [1,12; 2,0]	1,5 [1,5; 2,0]	0,5	2,0 [1,5; 2,0]	0,4	1,5 [1,25; 2,0]	0,6
ТР	1,5 [1,0; 2,0]	1,5 [1,5; 2,0]	0,3	1,5 [1,5; 2,0]	0,1	1,5 [1,0; 2,0]	1,0
Eml	9,0 [6,0; 10,5]	9,0 [7,0; 10,0]	0,8	8,5 [7,0; 11,0]	0,6	9,0 [6,5; 10,5]	0,7
Ems	5,0 [3,0; 7,0]	5,0 [3,0; 5,0]	0,2	4,0 [3,0; 5,0]	0,1	4,0 [3,0; 5,5]	0,07
E/E _m	11,8 [7,2; 20,1]	12,4 [7,0; 22,5]	0,8	12,0 [11,0; 19,5]	0,05	10,0 [7,5; 23,5]	0,7
ПЗР ПЖ, см	2,9 [2,6; 2,9]	2,9 [2,5; 3,1]	0,7	2,9 [2,7; 2,9]	0,9	2,7 [2,5; 3,0]	0,1
СПП	20,0 [18,0; 27,5]	20,0 [15,0; 27,0]	0,9	21,0 [15,0; 26,0]	0,7	19,5 [14,5; 27,0]	0,1
СДЛА, мм. рт. ст.	31 [22; 39]	30 [29; 40]	0,1	30 [25; 47]	0,7	30 [28; 45]	0,07

На фоне МСС-терапии у пациентов статистически значимо увеличилась ФВ ЛЖ с 30% [26; 37] до 34% [27; 40] ($p=0,01$) через 2 мес и до 38% [30; 42] ($p=0,0006$) через 6 мес лечения. Через год в общей группе пациентов сохраняется статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ по сравнению с исходными показателями. Кроме этого, к 12 мес лечения значения КСР и КДР ЛЖ достигли статически значимых результатов (с 5,5 [5,0; 6,1] до 4,9 [4,6; 5,7], $p=0,006$ и с 6,7 [6,3; 7,1] до 6,4 [5,9; 6,9], $p=0,008$ соответственно). Аналогичные результаты получены и по объемным показателям ЛЖ. Отмечалась тенденция к уменьшению линейных размеров и объемов ЛП, но значения не достигли статистической значимости. В отношении ПЗР ПЖ также отмечалась положительная динамика в виде уменьшения линейного размера, однако показатели не достигли статистически значимых результатов к году лечения.

Учитывая возможное влияние генеза ХСН на улучшение сократительной способности миокарда под воздействием МСС, нами проведен анализ динамики ЭхоКГ-показателей в зависимости от этиологии ХСН [группа ишемической (группа 1) и неишемической этиологии – дилатационная кардиомиопатия, гипертоническая болезнь (группа 2)].

В табл. 3 представлены исходные ЭхоКГ-параметры пациентов групп 1 и 2, при сравнительном анализе которых не было статически значимых различий, кроме КДО ЛЖ.

В дальнейшем проведен сравнительный динамический анализ параметров каждой из групп через 2, 6 и 12 мес лечения. Результаты представлены в табл. 4, 5.

Следует отметить, что в обеих изучаемых группах пациентов с имплантированными модуляторами сердечных сокращений на фоне лечения ($n=40$) независимо от этиологии ХСН отмечалось статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ, которое достигло максимальных значений к году терапии. Линейные и объемные размеры ЛЖ в группе пациентов с ХСН неишемической этиологии статистически значимо уменьшились к году лечения. В группе ХСН ишемической этиологии отмечалось значимое уменьшение КСО к 12 мес лечения, остальные размеры и объемы ЛЖ не достигли значимой динамики к году лечения.

Таблица 5. Динамика ЭхоКГ-параметров в группе ХСН неишемической этиологии (группа 2) на фоне лечения (n=20)
Table 5. Dynamics of echocardiography parameters in the group of patients with chronic heart failure of ischemic etiology (group 2) during treatment (n=20)

Показатель	Исходно	2 мес	p	6 мес	p*	1 год	p**
ФВ ЛЖ, %	30 [28; 36]	33 [28; 37]	0,02	35 [28; 38]	0,04	39 [30; 46]	0,002
КДР ЛЖ, см	6,4 [6,0; 7,0]	6,4 [5,8; 7,0]	0,2	6,3 [5,8; 6,9]	0,03	6,3 [5,7; 6,7]	0,004
КСР ЛЖ, см	5,5 [4,8; 5,8]	5,3 [4,3; 5,9]	0,3	5,4 [4,3; 5,7]	0,2	5,0 [4,0; 5,6]	0,004
КДО ЛЖ, мл	194 [159; 219]	169 [120; 213]	0,04	196 [164; 211]	0,5	180 [120; 205]	0,05
КСО ЛЖ, мл	128 [105; 154]	114 [68; 158]	0,04	125 [99; 144]	0,3	110 [60; 143]	0,008
ЛП, см	4,7 [4,1; 5,1]	4,6 [4,0; 5,1]	0,8	4,7 [4,0; 5,05]	0,7	4,7 [4,1; 4,9]	0,1
Объем ЛПП, мл	112 [90; 144]	101 [74; 129]	0,8	106 [86; 144]	0,8	108 [78; 128]	0,3
МР	1,75 [1,5; 2,0]	1,5 [1,5; 2,0]	0,2	1,5 [1,5; 2,0]	0,2	1,5 [1,37; 2,0]	0,2
ТР	1,5 [1,5; 2,0]	1,5 [1,5; 2,0]	0,1	1,5 [1,5; 2,0]	0,3	1,5 [1,37; 2,0]	0,1
Eml	9,0 [6,0; 11,0]	9,0 [6,0; 11,0]	0,6	8,0 [7,0; 11,0]	0,6	8,5 [5,8; 11,5]	0,7
Ems	5 [3,0; 7,0]	5,0 [4,0; 7,0]	0,6	5,0 [4,0; 7,0]	0,1	5,0 [4,0; 7,0]	0,2
E/Em	13,0 [9,1; 19,0]	11 [7,0; 18,0]	1,0	11 [7,0; 21]	0,03	10,0 [7,5; 15,0]	0,008
ПЗР ПЖ, см	2,9 [2,6; 3,0]	2,9 [2,7; 3,1]	0,8	2,8 [2,5; 3,1]	0,9	2,8 [2,5; 3,0]	0,1
СПП	23,0 [17,2; 26,0]	22,0 [18,0; 26,0]	0,8	23,0 [16,0; 30,0]	0,2	21,5 [18,0; 25,0]	0,6
СДЛА, мм рт. ст.	30 [24; 37]	30 [25; 54]	0,5	30 [24; 41]	0,4	31 [24; 40]	0,3

Таблица 6. Динамика параметров миокардиальной работы у пациентов на фоне лечения (n=40)
Table 6. Dynamics of parameters of myocardial work in patients during treatment (n=40)

Показатель	Исходно	Через 12 мес	p	Нормативные параметры [16]
GWE, %	73 [68; 79]	74 [70; 87]	0,02	96 [94; 97]
GCW, мм рт. ст. %	791 [530; 1031]	836 [708; 1109]	0,03	2232 [1582; 2881]
GWV, мм рт. ст. %	196 [153; 2831]	234 [146; 300]	0,5	78,5 [53; 122,2]
GWl, мм рт. ст. %	429 [332; 744]	635 [401; 815]	0,01	1896 [1292; 2505]

Таблица 7. Параметры глобальной деформации миокарда ЛЖ на фоне лечения по данным ТМД (n=40)

Table 7. Parameters of global deformation of the left ventricular myocardium during treatment according to tissue myocardial Doppler sonography (n=40)

Показатель	Исходно	Через 12 мес	p	Нормативные параметры [17]
GLS	-7 [-9; -4]	-8 [-9; -5]	0,93	-20 [-21,3; -17,9]
GS 3AC	-6,5 [-9,1; -4,9]	-6,5 [-8,9; -4,0]	0,88	-20 [-22,3; -16,9]
GS 4AC	-8,3 [-10,6; -4,9]	-8,1 [-9,9; -6,2]	0,99	-20 [-20,3; -18,9]
GS 2AC	-7,1 [-10,2; -3,7]	-8,6 [-10,7; -6,2]	0,16	-20 [-21,5; -17,5]

Примечание. GLS – глобальный продольный стрейн, GS 2AC – глобальный продольный стрейн, рассчитанный из двухкамерной позиции, GS 3AC – глобальный продольный стрейн, рассчитанный из трехкамерной позиции, GS 4AC – глобальный продольный стрейн, рассчитанный из четырехкамерной позиции.

В нашем исследовании у пациентов с ХСН и ФП впервые применен новый способ неинвазивной оценки сократительной функции ЛЖ – оценка эффективности миокардиальной работы у пациентов на фоне МСС. Все параметры работы миокарда определялись до имплантации приборов МСС и через 12 мес после начала терапии. Данные представлены в **табл. 6**.

Таким образом, на фоне терапии МСС отмечается статистически значимое улучшение показателей GWE, GCW и GWl.

Также мы оценили глобальную деформацию миокарда ЛЖ у пациентов до и после имплантации приборов МСС, однако статистически значимой динамики по этим параметрам не получено. Результаты представлены в **табл. 7**.

Ни **рис. 1** приведена иллюстрация определения миокардиальной работы до имплантации приборов МСС и через 1 год наблюдения.

В динамике отмечаются улучшение эффективности миокардиальной работы преимущественно по переднеперегородочной области ЛЖ (**см. рис. 1**), увеличение индекса работы миокарда GWl, GCW, уменьшение GWV. Показатели глобальной продольной деформации миокарда до имплантации и год спустя не изменились.

Обсуждение

Представленные нами данные демонстрируют положительное влияние МСС-терапии в комплексе с оптимально подобранным медикаментозным лечением на течение

заболевания у пациентов с ХСН и ФП. Наблюдаются статистически значимый прирост ФВ ЛЖ через 6 мес терапии МСС и еще более выраженное увеличение этого показателя через 12 мес после имплантации прибора. Необходимо отметить, что в нашем наблюдении ФВ ЛЖ статистически значимо увеличивалась на фоне МСС-терапии у пациентов с ХСН как ишемической, так и неишемической этиологии (дилатационная кардиомиопатия, гипертоническая болезнь). Значимое улучшение сократительной способности миокарда, снижение объемов камер сердца через 12 мес лечения говорят о возможности обратного развития процессов ремоделирования даже у такой сложной категории пациентов, как пациенты с ХСН в сочетании с ФП. В ранее проведенных исследованиях доказано, что МСС-терапия улучшает клиническое состояние пациентов и переносимость физических нагрузок [8, 18–20], в то время как влияние на ФВ ЛЖ, размеры ЛЖ и параметры ремоделирования миокарда, изучавшиеся в предыдущих клинических исследованиях, неоднозначны, а также данные ЭхоКГ проанализированы не во всех работах. В ряде исследований, посвященных МСС, показаны клиническое улучшение на фоне данной терапии и повышение ФВ ЛЖ у пациентов с синусовым ритмом и ХСН [19, 21–25], также имеются работы, где МСС применялась у пациентов с ФП, но эти работы носят единичный характер и включают небольшое число пациентов [11, 26, 27]. По данным метаанализа рандомизированных клинических исследований, где оценивались краткосрочный эффект и безопасность после имплантации приборов МСС, доказано улучшение качества жизни пациента с ХСН, но не было статистически значимой разницы по ФВ ЛЖ, тесту 6-минутной ходьбы, госпитализации по ХСН и всем другим причинам, а также смертности от всех причин [28]. В 2019 г. опубликованы данные первого проспективного 3-летнего наблюдения за пациентами с ХСН и МСС (CCM-REG) [20]. Всего в данном регистре обследованы 140 пациентов с $25\% \leq \text{ФВ ЛЖ} \leq 45\%$, получавших терапию МСС. Значимое увеличение ФВ ЛЖ было в подгруппе с ФВ ЛЖ 35–45% [исходно $38,2 \pm 2,4\%$ и до $41,0 \pm 7,2\%$ через 6 мес ($n=19$, $p=0,081$)]. Во всех рандомизированных контролируемых клинических исследованиях и регистрах не проводилась детальная оценка ЭхоКГ-параметров у пациентов до и после имплантации устройств МСС. Кроме того, в тех работах, где анализировали данные ЭхоКГ, был либо короткий период наблюдения, либо небольшое число пациентов, либо ограниченное количество исследуемых ЭхоКГ-параметров, не позволяющих в достаточной степени оценить процессы обратного ремоделирования миокарда ЛЖ на фоне МСС-терапии.

В нашем исследовании мы провели оценку эффективности миокардиальной работы у пациентов с ХСН и ФП на фоне МСС. Известно, что GWI и GCW помимо ФВ ЛЖ и глобальной продольной деформации могут предоставить дополнительную информацию о систолической функции ЛЖ. Согласно полученным данным неинвазивная оценка параметров работы миокарда имеет большее значение, чем показатели глобальной деформации ЛЖ, для оценки систолической функции миокарда ЛЖ у пациентов с ХСН и МСС.

В рамках проспективного исследования NORRE от 2018 г. установлены пределы нормальных значений для показателей работы миокарда ЛЖ у здоровых лиц [16]. Для мужчин минимальные значения GWI составили 1270 мм рт. ст. %, для женщин – 1310 мм рт. ст. %, GCW – 1650 и 1544 мм рт. ст. % и GWE – 90 и 94% соответственно. Максимальные значения GWW составили у мужчин 238, у женщин – 239 мм рт. ст. %. В нашей работе у пациентов с ХСН наблюдалось исходное снижение значения GWI до 429

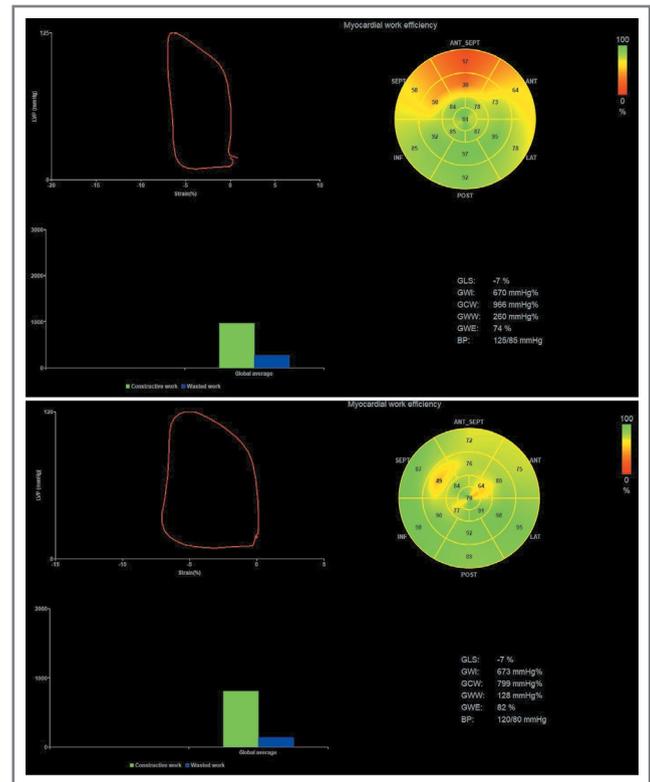


Рис. 1. Основные показатели работы миокарда ЛЖ.

Fig. 1. The main indicators of the left ventricular myocardium.

[332; 744] мм рт. ст. %, GCW – до 791 [530; 1031] мм рт. ст. % и GWE – до 73 [68; 79] % до имплантации приборов МСС; через 12 мес все параметры статистически значимо увеличились соответственно до 635 [401; 815] мм рт. ст. % ($p=0,01$), 836 [708; 1109] мм рт. ст. % ($p=0,03$) и 74 [70; 87] % ($p=0,02$). Таким образом, GCW может отражать положительный эффект от МСС у пациентов с ХСН и ФП.

Очевидно, что данная перспективная методика требует дальнейших исследований ее клинического и прогностического значения у пациентов с ХСН и ФП.

Заключение

ЭхоКГ предоставляет большие возможности для оценки эффективности лечения ХСН, в том числе и немедикаментозными методами, такими как МСС. На фоне терапии МСС у пациентов с ХСН и ФП в течение года наблюдаются статистически значимое уменьшение размеров ЛЖ, а также повышение ФВ ЛЖ. Применение нового ЭхоКГ-метода – оценки эффективности миокардиальной работы – позволяет детально проанализировать вклад различных компонентов сердечной деятельности в общую работу миокарда ЛЖ. При изучении динамики показателей работы миокарда выявлено положительное влияние МСС на увеличение глобальной работы миокарда ЛЖ.

Оценка миокардиальной работы ЛЖ у пациентов с ХСН, в том числе с имплантированными устройствами, является перспективным научным и практическим методом исследования.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Список сокращений

КДО – конечный диастолический объем
 КДР – конечный диастолический размер
 КМЦ – кардиомиоцит
 КСО – конечный систолический объем
 КСР – конечный систолический размер
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛП – левое предсердие
 МК – митральный клапан
 МР – митральная регургитация
 МСС – модуляция сердечной сократимости
 ПЖ – правый желудочек
 ПЗР – переднезадний размер
 СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
 СН – сердечная недостаточность
 СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия
 ТМД – тканевая миокардиальная доплерография
 ТР – трикуспидальная регургитация
 ТТЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография

ФВ – фракция выброса
 ФК – функциональный класс
 ФП – фибрилляция предсердий
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЭхоКГ – эхокардиография
 E – пиковая скорость трансмитрального кровотока
 Em – средняя скорость движения от фиброзных колец митрального клапана
 Em1 – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана от латеральной части фиброзного кольца
 Ems – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана от септальной части фиброзного кольца
 GCW (global constructive work) – глобальная конструктивная работа
 GWE (global work efficiency) – эффективность глобальной работы
 GWI (global work index) – индекс глобальной работы
 GWW (global wasted work) – глобальная утраченная работа
 SPP – площадь правого предсердия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Luscher TF. Heart failure: the cardiovascular epidemic of the 21st century. *Eur Heart J*. 2015;36:395-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehv004
- Liu L, Eisen HJ. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiol Clin*. 2014;32:1-8.vii. DOI:10.1016/j.ccl.2013.09.009
- Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1169-86. DOI:10.1002/ejhf.1531
- Lund LH, Jurga J, Edner M, et al. Prevalence correlates, and prognostic significance of QRS prolongation in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *European Heart J*. 2013;34:529-39. DOI:10.1093/eurheartj/ehs305
- Steffel J, Robertson M, Singh JP, et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: A subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J*. 2015;36(30):1983-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehv242
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107:2920-5. DOI:10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E
- The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:685-91.
- Pappone C, Augello G, Rosanio S, et al. First Human Chronic Experience with Cardiac Contractility Modulation by Nonexcitatory Electrical Currents for Treating Systolic Heart Failure: Mid-Term Safety and Efficacy Results from a Multicenter Study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:418-27. DOI:10.1046/j.1540-8167.2004.03580.x
- Kwong JS, Sanderson JE, Yu CM. Cardiac contractility modulation for heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(9):1111-8. DOI:10.1111/j.1540-8159.2012.03449.x
- Giallauria F, Vigorito C, Piepoli MF, Coats SAJ. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: an individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 175:352-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.06.005
- Kloppe A, Boesche L, Aweimer A, et al. Acute and short term safety and feasibility of the new OPTIMIZER SMART-system: Is it reasonable to avoid an atrial lead? *EP Europace*. 2018;20(Suppl. 1):i48-8. DOI:10.1093/europace/euy015.128
- Roger S, Schneider R, Rudic B, et al. Cardiac contractility modulation: first experience in heart failure patients with reduced ejection fraction and permanent atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16(8):1205-9. DOI:10.1093/europace/euu050
- Chan J, Edwards NFA, Khandheria BK, et al. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure-strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(1):31-9. DOI:10.1093/ehjci/jey131
- Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, et al. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(3):220-7. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.111.963496
- Bajraktari G, Pugliese NR, D'Agostino A, et al. Echo- and B-Type Natriuretic Peptide-Guided Follow-Up versus Symptom-Guided Follow-Up: Comparison of the Outcome in Ambulatory Heart Failure Patients. *Cardiol Res Pract*. 2018;2018:1-8. DOI:10.1155/2018/3139861
- Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasively myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(5):582-90. DOI:10.1093/ehjci/jey188
- Саидова М.А., Сохибназарова В.Х., Авалян А.А., Терещенко С.Н. Сравнительная оценка применения технологий спекл-трекинг эхокардиографии в двухмерном и трехмерном режимах у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохранной и сниженной систолической функцией левого желудочка. *Кардиологический вестник*. 2020;15(1):64-71 [Saidova MA, Sokhibnazarova VH, Avalyan AA, Tereshchenko SN. Comparative evaluation of speckle tracking echocardiography technologies in two-dimensional and three-dimensional modes in patients with chronic heart failure with preserved and reduced systolic function of the left ventricle. *Russian Cardiology Bulletin*. 2020;15(1):64-71 (in Russian)]. DOI:10.36396/MS.2020.16.1.009
- Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(12):1341-9. DOI:10.1016/j.jcmg.2009.07.011
- Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. *Int J Cardiol*. 2015;183:76-81. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.12.178
- Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, et al. Cardiac Contractility Modulation Improves Long-Term Survival and Hospitalizations in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(9):1103-13. DOI:10.1002/ejhf.1374
- Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J*. 2011;161(2):329-37. e2. DOI:10.1016/j.ahj.2010.10.025
- Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, et al. Subgroup Analysis of a Randomized Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation in Advanced Heart Failure. *J Cardiol Fail*. 2011;17(9):710-7. DOI:10.1016/j.cardfail.2011.05.006
- Kloppe A, Lawo T, Mijic D, et al. Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms

- and normal QRS duration. *Int J Cardiol.* 2016;209:291-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.02.001
24. Liu M, Fang F, Luo XX, et al. Improvement of long-term survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: A case-control study. *Int J Cardiol.* 2016;206:122-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.01.071
25. Röger S, Michels J, Heggemann F, et al. Long term impact of cardiac contractility modulation on QRS duration. *J Electrocardiol.* 2014;47(6):936-40. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2014.08.011
26. Abi-Samra F, Gutterman D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016;21(6):645-60. DOI:10.1007/s10741-016-9571-6
27. Ревিশвили А.Ш., Артюхина Е.А., Амирасланов А.Ю., и др. Первый опыт лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью методом имплантации устройств, модулирующих сокращения сердца. *Вестник аритмологии.* 2017;90:12-8 [Revishvili ASh, Artyukhina EA, Amiraslanov AYU, et al. The first experience of treatment of patients with chronic heart failure using cardiac contractility modulation device. *Journal of Arrhythmology.* 2017;90:12-8 (in Russian)].
28. Mando R, Goel A, Habash F, et al. Outcomes of Cardiac Contractility Modulation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cardiovasc Ther.* 2019;2019:9769724. DOI:10.1155/2019/9769724

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Значение матриксных металлопротеиназ в развитии фибрилляции предсердий при ожирении

В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова✉, А.Е. Брагина, Р.Г. Гатаулин, К.А. Оганесян, А.Е. Покровская, К.К. Осадчий

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

Аннотация

Обоснование. Одним из трендов современной кардиологии является изучение системы матриксных металлопротеиназ (ММП). В настоящее время повышение плазменных концентраций некоторых ММП и их тканевых ингибиторов рассматривают как один из наиболее ранних биохимических маркеров фиброза миокарда при разных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Обсуждается значение ММП в развитии фибрилляции предсердий (ФП).

Цель. Изучить влияние системы ММП на развитие ФП у больных с ожирением.

Материалы и методы. В исследование включены 105 пациентов с индексом массы тела более 30 кг/м². В зависимости от наличия ФП больные разделены на 2 группы. Критерием включения пациентов в 1-ю группу было наличие у 55 больных с ожирением документированного пароксизма ФП. Группу сравнения (2-я группа) составили 50 пациентов с ожирением без нарушений сердечного ритма. При включении пациентов в исследование с целью оценки выраженности висцерального ожирения всем больным проводились общее клиническое обследование, эхокардиография. Для определения активности системы ММП пациентам выполнялся забор венозной крови.

Результаты. Достоверно более высокие значения ММП 9-го типа (ММП-9) выявлены у пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП – 315,7±53,4 нг/мл, чем у больных с ожирением без нарушений сердечного ритма – 220,9±54,7 нг/мл ($p=0,002$); значения тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа составили 185,3±42,2 и 119,2±42,6 нг/мл соответственно ($p=0,007$). У больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП выявлены корреляционная зависимость умеренной силы между уровнем ММП-9 и объемом левого предсердия и прямая зависимость умеренной силы между соотношением объема талии к росту и плазменными значениями ММП-9. Высокой диагностической ценностью для определения вероятности наличия пароксизмальной формы ФП у пациентов с ожирением обладал показатель ММП-9 (AUC 0,92). При увеличении уровня ММП-9 более 295 нг/мл можно с чувствительностью 74,5% и специфичностью 94% прогнозировать наличие пароксизмальной формы ФП у больных с ожирением.

Заключение. У пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП выявлено достоверное увеличение показателей системы ММП (ММП-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа) при сравнении с тучными больными без нарушений сердечного ритма ($p<0,05$). При увеличении ММП-9 более 285 нг/мл у больных с ожирением можно прогнозировать появление ФП с чувствительностью 74,5% и специфичностью 94%.

Ключевые слова: ожирение, фибрилляция предсердий, матриксные металлопротеиназы

Для цитирования: Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., Гатаулин Р.Г., Оганесян К.А., Покровская А.Е., Осадчий К.К. Значение матриксных металлопротеиназ в развитии фибрилляции предсердий при ожирении. Терапевтический архив. 2021;93(12):1451–1456. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201178

ORIGINAL ARTICLE

The importance of matrix metalloproteinases in the development of atrial fibrillation in obesity

Valerii I. Podzolkov, Aida I. Tarzimanova✉, Anna E. Bragina, Radik G. Gataulin, Karine A. Oganessian, Anna E. Pokrovskaya, Konstantin K. Osadchy

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

Abstract

Background. One of the trends in modern cardiology is the study of the matrix metalloproteinase (MMP) system. Currently, an increase in plasma concentrations of some MMPs and their tissue inhibitors is considered as one of the earliest biochemical markers of myocardial fibrosis in various diseases of the cardiovascular system. Discusses the importance of MMP in the development of atrial fibrillation (AF).

Информация об авторах / Information about the authors

✉Тарзиманова Аида Ильгизовна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2. Тел.: +7(499)245-45-32; e-mail: tarzimanova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9536-8307

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2, дир. клиники факультетской терапии №2. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Брагина Анна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2. ORCID: 0000-0002-2699-1610

Гатаулин Радик Габдулович – аспирант каф. факультетской терапии №2. ORCID: 0000-0002-8782-0380

Оганесян Каринэ Арсеновна – зав. терапевтическим отделением университетской клинической больницы №4. ORCID: 0000-0003-3580-7229

Покровская Анна Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2. ORCID: 0000-0002-8875-9032

Осадчий Константин Константинович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2. ORCID: 0000-0001-8202-4492

✉Aida I. Tarzimanova. E-mail: tarzimanova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9536-8307

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

Anna E. Bragina. ORCID: 0000-0002-2699-1610

Radik G. Gataulin. ORCID: 0000-0002-8782-0380

Karine A. Oganessian. ORCID: 0000-0003-3580-7229

Anna E. Pokrovskaya. ORCID: 0000-0002-8875-9032

Konstantin K. Osadchy. ORCID: 0000-0001-8202-4492

Aim. To study the effect of the MMP system on the development of AF in obese patients.

Materials and methods. The study included 105 patients with a body mass index of more than 30 kg/m². Depending on the presence of AF, the patients were divided into 2 groups. The criterion for inclusion of patients in group 1 was the presence of documented AF paroxysm in 55 obese patients. The comparison group (group 2) consisted of 50 obese patients without heart rhythm disorders. When patients were included in the study, in order to assess the severity of visceral obesity, all patients underwent a general clinical examination, echocardiography. To determine the activity of the MMP system, venous blood was taken from patients.

Results. Significantly higher values of MMP-9 were detected in patients with obesity and paroxysmal AF – 315.7±53.4 ng/ml than in patients with obesity without heart rhythm disorders – 220.9±54.7 ng/ml ($p=0.002$); the values of tissue inhibitor of metalloproteinase 1 were 185.3±42.2 and 119.2±42.6 ng/ml, respectively ($p=0.007$). In patients with obesity and paroxysmal AF, a correlation of moderate strength between the level of MMP-9 and the volume of left atrium and a direct dependence of moderate strength between the ratio of waist volume to height and the plasma values of MMP-9 was revealed. The MMP-9 index (AUC 0.92) had a high diagnostic value for determining the probability of having a paroxysmal form of AF in obese patients. With an increase in the level of MMP-9 more than 295 ng/ml, it is possible to predict the presence of paroxysmal AF in obese patients with a sensitivity of 74.5% and a specificity of 94%.

Conclusion. In patients with obesity and paroxysmal AF, a significant increase in the parameters of the MMP system (MMP-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1) was revealed when compared with obese patients without heart rhythm disorders ($p<0.05$). With an increase in MMP-9 of more than 285 ng/ml in obese patients, the appearance of AF with a sensitivity of 74.5% and a specificity of 94% can be predicted.

Keywords: obesity, atrial fibrillation, matrix metalloproteinases

For citation: Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, Gataulin RG, Oganessian KA, Pokrovskaya AE, Osadchy KK. The importance of matrix metalloproteinases in the development of atrial fibrillation in obesity. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1451–1456. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201178

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма. Возникновение ФП значительно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего ишемического инсульта [1].

Подавляющее большинство больных с ФП имеют «вторичную» форму аритмии, возникающую при наличии патологии сердца или заболеваний внутренних органов. В последние годы обсуждается роль ожирения как независимого фактора риска развития ФП. Описано несколько механизмов влияния избыточной массы тела на возникновение аритмий: повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; развитие устойчивой симпатикотонии; появление артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и инсулинорезистентности; системное воспаление и фиброз предсердной ткани [2, 3].

Одним из трендов современной кардиологии является изучение системы матричных металлопротеиназ (ММП). ММП участвуют в пролиферации, миграции и запрограммированной гибели клеток [4]. Фрагменты матричных белков создают биологически активные молекулы – матрикины, которые стимулируют образование соединительной ткани в разных органах и тканях. Доказано, что некоторые типы ММП в избыточном количестве продуцируются при АГ, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности [5–8]. В настоящее время повышение плазменных концентраций некоторых ММП и их тканевых ингибиторов рассматривают как один из наиболее ранних биохимических маркеров фиброза миокарда при разных заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Маркерами фиброза предсердной ткани считают повышение плазменных концентраций ММП 9-го типа (ММП-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа (ТИМП-1) – фермента, замедляющего деградацию коллагена металлопротеиназами.

Обсуждается значение ММП-9 и ТИМП-1 в развитии ФП. В исследовании J. Lewkowicz и соавт. увеличение уровня ММП-9 наблюдалось у пациентов с персистирующей формой ФП и повышалось вероятность рецидива ФП после кардиоверсии. Авторы выявили корреляционную зависимость между уровнем ММП-9 и толщиной задней стенки левого желудочка (ЛЖ) [9]. В работе I. Abe и соавт. при гистологическом исследовании миокарда предсердий обнаружена взаимосвязь между фиброзом предсердной ткани и увеличением плазменных концентраций ММП-2 и ММП-9 у пациентов с ФП [10]. Значение ММП-9 как пре-

диктора раннего рецидива ФП после радиочастотной катетерной абляции доказана в работе G. Wu и соавт. [11].

Изучению активности системы ММП у пациентов с ожирением посвящено небольшое количество клинических исследований, до настоящего времени является предметом дискуссии вопрос о механизмах влияния ожирения на развитие ФП. Таким образом, роль системы ММП в развитии ФП у больных с ожирением малоизучена и требует дальнейшего исследования.

Цель исследования – изучить влияние системы ММП на развитие ФП у больных с ожирением.

Материалы и методы

В исследование включены 105 пациентов с индексом массы тела более 30 кг/м² в возрасте от 36 до 74 лет (средний возраст 62,4±1,3 года). В зависимости от наличия ФП больные разделены на 2 группы.

Критерием включения пациентов в 1-ю группу было наличие у 55 больных с ожирением документированного пароксизма ФП, подтвержденного при электрокардиографическом исследовании или ЭКГ-мониторировании по Холтеру. Группу сравнения (2-я группа) составили 50 пациентов с ожирением без нарушений сердечного ритма.

Критерии исключения: стенокардия напряжения I–IV функционального класса; инфаркт миокарда или мозговой инсульт в анамнезе; острый коронарный синдром; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса; воспалительные заболевания сердца; пороки сердца; тяжелая патология почек, печени, легких; анемии; онкологические заболевания; беременность; психические заболевания. Все больные подписывали письменное информированное согласие пациента. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (протокол №10-19 от 17.07.2019). Клиническая характеристика больных представлена в **табл. 1**.

Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, распространенности ожирения, АГ, сахарного диабета, курения.

В группе больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП оценены длительность последнего пароксизма аритмии, риск тромбозомболических осложнений и кровотечений. Длительность существования пароксизмальной формы ФП у больных 1-й группы составила в среднем 2,8±1,2 года. Частота возникновения пароксизмов ФП – от 0,5 до 4 эпизодов в месяц. Продолжительность последнего пароксизма – 6,3±1,5 ч.

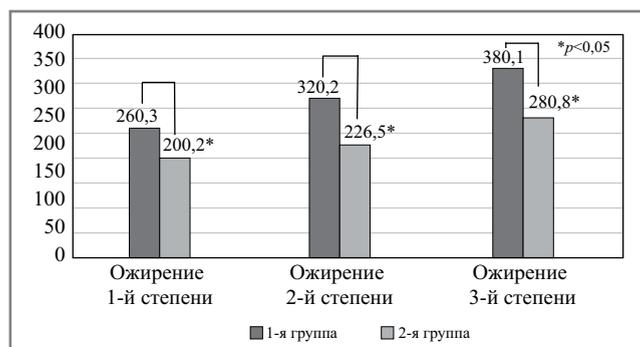


Рис. 1. Значения ММП-9 при разной степени ожирения у пациентов 1 и 2-й группы.

Fig. 1. Values of matrix metalloproteinase type 9 with different degrees of obesity in patients of groups 1 and 2.

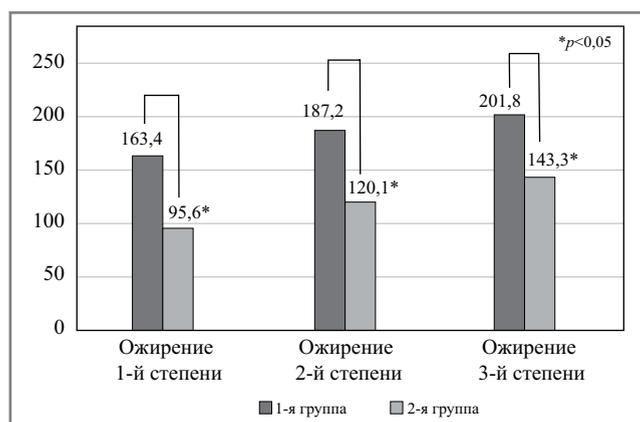


Рис. 2. Значения ТИМП-1 при разной степени ожирения у пациентов 1 и 2-й группы.

Fig. 2. Values of tissue inhibitor of type 1 metalloproteinase at different degrees of obesity in patients of groups 1 and 2.

Одним из наиболее важных показателей прогноза у больных с ФП являются оценка риска развития инсульта и тромбоэмболических осложнений (шкала CHA2DS2-VASc) и оценка риска развития кровотечений (шкала HAS-BLED). У пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП среднее значение баллов по шкале CHA2DS2-VASc составило $2,5 \pm 1,0$, по шкале HAS-BLED – $1,4 \pm 0,5$.

Для определения активности системы ММП всем больным, включенным в исследование, выполнялся забор венозной крови. Исследование концентрации ММП-9 и ТИМП-1 в плазме крови проводилось в парных постановках стандартным непрямым иммуноферментным методом (ELISA) на планшетном фотометре Anthos-2020 (Anthos Labtec, Австрия) с использованием реактивов ThermoFisher Scientific и R&D Systems (США).

Сократительную функцию сердца оценивали с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате Siemens (Германия) датчиком с частотой 3,74 МГц. Использовались стандартные позиции из парастернального доступа.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы Statistica 8.0 с использованием стандартных статистических методов обработки информации. Цифровые результаты описывались с помощью средней арифметической (M) и ее среднеквадратического отклонения ($\pm\sigma$). Статистический анализ проводился с использованием параметрического критерия Стьюдента, корреляционный

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Table 1. Clinical characteristics of patients

	1-я группа ($n=55$), абс. (%)	2-я группа ($n=50$), абс. (%)	p
Средний возраст, лет	$59,1 \pm 1,6$	$55,53 \pm 1,4$	0,12
Женщины	29 (53)	28 (56)	0,23
Мужчины	26 (47)	22 (44)	0,21
Ожирение	55 (100)	50 (100)	
1-я степень	13 (23)	19 (38)	0,03
2-я степень	25 (46)	17 (34)	0,02
3-я степень	17 (31)	14 (28)	0,09
АГ	52 (95)	35 (70)	0,03
1-я степень	15 (27)	13 (26)	0,13
2-я степень	18 (32)	12 (24)	0,03
3-я степень	19 (35)	10 (20)	0,04
Длительность АГ, годы	$9,2 \pm 1,2$	$8,7 \pm 1,3$	0,16
Сахарный диабет	20 (36)	14 (28)	0,02
Курение	9 (16)	8 (16)	0,12

Таблица 2. Плазменные концентрации ММП-9 и ТИМП-1 у больных 1 и 2-й группы

Table 2. The plasma concentration of matrix metalloproteinase type 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase type 1 in patients 1 and group 2

Показатель, нг/мл	1-я группа	2-я группа	p
ММП-9	$315,7 \pm 53,4$	$220,9 \pm 54,7$	0,002
ТИМП-1	$185,3 \pm 42,2$	$119,2 \pm 42,6$	0,007

анализ – корреляционного критерия Пирсона (r). Влияние количественных показателей на развитие ФП оценивалось методом линейной регрессии Кокса. Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты

Достоверно более высокие значения ММП-9 выявлены у пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП – $315,7 \pm 53,4$ нг/мл, чем у больных с ожирением без нарушений сердечного ритма – $220,9 \pm 54,7$ нг/мл ($p=0,002$); значения ТИМП-1 составили $185,3 \pm 42,2$ и $119,2 \pm 42,6$ нг/мл соответственно ($p=0,007$); табл. 2.

Для оценки влияния ожирения на плазменные концентрации маркеров фиброза нами проанализированы изменения показателей ММП-9 и ТИМП-1 при разной степени ожирения. Плазменные концентрации ММП-9 увеличивались пропорционально повышению степени ожирения. Обнаружены достоверно более высокие значения показателя у больных 1-й группы, чем у пациентов 2-й группы. Уровень ТИМП-1 также возрастал с увеличением степени ожирения, средние значения ТИМП-1 были достоверно выше в 1-й группе, чем во 2-й группе (рис. 1, 2).

При проведении ЭхоКГ у всех пациентов выявлены нормальные значения фракции выброса ЛЖ, конечного

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ у больных 1 и 2-й группы
Table 3. Echocardiography indices in patients of groups 1 and 2

Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Фракция выброса ЛЖ, %	59,6±6,24	58,7±6,64	0,19
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	113,7±11,87	114,1±9,85	0,15
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	3,3±0,6	3,2±0,9	0,12
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,3±0,1	1,1±0,1	0,04
ТМЖП, см	1,3±0,1	1,1±0,1	0,04
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	143,3±12,8	124,4±13,6	0,03
Объем ЛП, мл	71,5±3,2	58,9±3,3	0,002
Е/А	0,8±0,23	1,01±0,19	0,04

Примечание. ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки.

диастолического и конечного систолического объема ЛЖ. Индекс массы миокарда ЛЖ составил 143,3±12,8 г/м² в 1-й группе и был достоверно больше, чем во 2-й группе, – 124,4±13,6 г/м² (*p*=0,03). Увеличение индекса массы миокарда ЛЖ характеризует большую степень гипертрофии ЛЖ у пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП, чем в группе сравнения. Гипертрофия ЛЖ диагностирована у 35 (63%) пациентов 1-й группы и встречалась достоверно чаще, чем у больных 2-й группы, – 22 (44%, *p*=0,004); табл. 3.

Для изучения взаимосвязи между плазменными концентрациями биохимических маркеров фиброза и показателями ЭхоКГ нами проведен корреляционный анализ. У больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП выявлена корреляционная зависимость умеренной силы между уровнем ММП-9 и объемом левого предсердия – ЛП (рис. 3). Выявленная зависимость доказывает тесную взаимосвязь между биохимическими маркерами фиброза и структурными изменениями миокарда, возникающими при ожирении. Увеличение объема ЛП в 1-й группе сопровождается появлением фиброза предсердной ткани, что приводит к формированию аритмогенного субстрата в миокарде.

Также у пациентов 1-й группы выявлена прямая зависимость умеренной силы между соотношением объема талии к росту и плазменными значениями ММП-9, что свидетельствует о влиянии висцерального ожирения на появление фиброза миокарда (рис. 4).

У больных с ожирением оценена значимость уровня ММП-9 в развитии ФП. При проведении многофакторного анализа увеличение плазменных значений ММП-9 обладало статистически значимым влиянием на наличие пароксизмальной формы ФП у пациентов с ожирением: отношение шансов составило 2,1 (доверительный интервал 1,8–2,6).

Для определения пограничных значений ММП-9 выполнен ROC-анализ и построен график ROC-кривой. Высокой диагностической ценностью для определения вероятности наличия пароксизмальной формы ФП у пациентов с ожирением обладал показатель ММП-9 (AUC 0,92). При увеличении уровня ММП-9 более 295 нг/мл можно с чувствительностью 74,5% и специфичностью 94% прогнози-

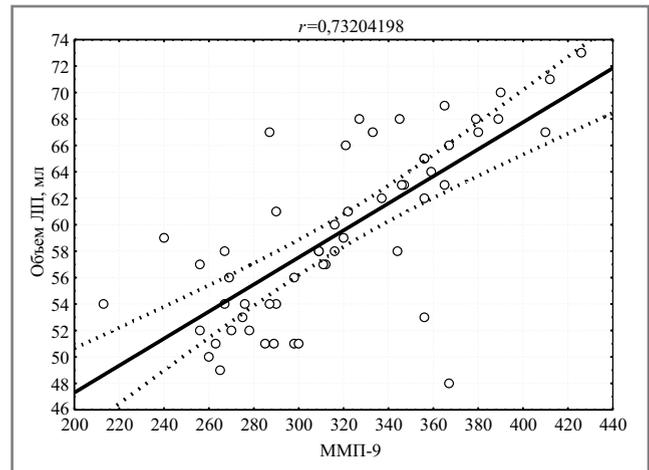


Рис. 3. Корреляционная связь между плазменной концентрацией ММП-9 и объемом ЛП у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП.

Fig. 3. The correlation between the plasma concentration of matrix metalloproteinase type 9 and volume of the left of the atrium I in patients with obesity and paroxysmal atrial fibrillation.

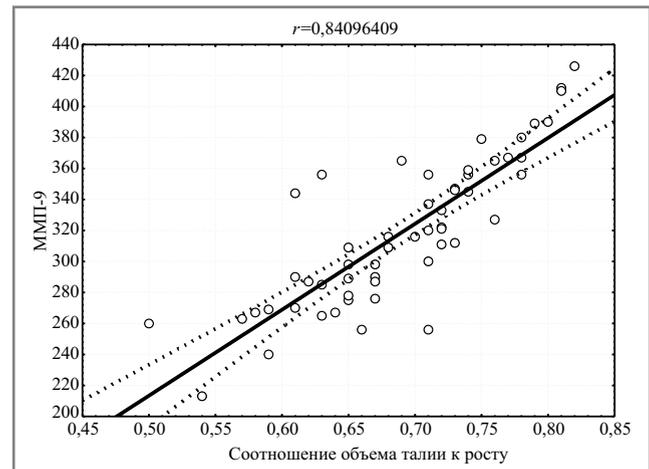


Рис. 4. Корреляционная связь между соотношением объема талии к росту и уровнем ММП-9 у больных 1-й группы.

Fig. 4. Correlation between the waist-to-height ratio and the level of matrix metalloproteinase type 9 in group 1 patients.

ровать наличие пароксизмальной формы ФП у больных с ожирением (табл. 4; рис. 5).

Обсуждение

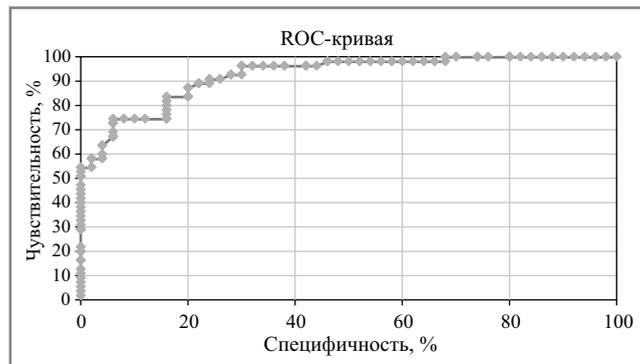
В настоящее время доказано, что повышение активности системы ММП является одним из надежных маркеров фиброза миокарда при АГ, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и коррелирует с более высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [4–8, 12].

В нашей работе обнаружено увеличение плазменных концентраций ММП-9 и ТИМП-1 у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП при сравнении с пациентами с ожирением без нарушений сердечного ритма. Значения ММП-9 и ТИМП-1 повышались пропорционально увеличению степени ожирения как в 1-й, так и во 2-й группе.

Известно, что чрезмерное повышение ММП-9 и дефицит ТИМП-1 приводят к деградации межклеточного

Таблица 4. Результаты ROC-анализа уровня ММП-9 в плазме крови у больных 1-й группы**Table 4. Results of ROC-analysis of the level of matrix metalloproteinase type 9 in blood plasma in patients of group 1**

Показатель	AUC	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	p
Уровень ММП-9 в плазме крови, нг/мл	0,72	285	74,5	94	0,0001

**Рис. 5. ROC-кривая уровня ММП-9 в плазме крови для прогнозирования наличия пароксизмальной формы ФП у больных с ожирением.****Fig. 5. ROC-curve of the level of matrix metalloproteinase type 9 in blood plasma for predicting paroxysmal atrial fibrillation in obese patients.**

матрикса, развитию выраженной дилатации полости ЛЖ и быстрому прогрессированию систолической сердечной недостаточности [13].

У пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП мы наблюдали повышение как ММП-9, так и ТИМП-1. Одновременное увеличение показателей системы ММП свидетельствует о более медленном темпе сердечно-сосудистого ремоделирования с развитием диастолической сердечной недостаточности.

У пациентов 1-й группы получена зависимость между антропометрическими показателями висцерального ожирения и ММП-9, что подтверждает гипотезу о влиянии висцерального ожирения на баланс системы ММП. Выявленная корреляционная зависимость между плазменной концентрацией ММП-9 и объемом ЛП свидетельствует о развитии фиброзных изменений миокарда предсердий у

пациентов с ожирением и предрасполагает к возникновению и поддержанию аритмии.

Увеличение плазменных значений ММП-9 в нашем исследовании обладало статистически значимым влиянием на развитие пароксизмальной формы ФП у пациентов с ожирением. К основным звеньям патогенеза в развитии ФП при ожирении можно отнести активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, воспаление, оксидативный стресс, инсулинорезистентность и эндотелиальную дисфункцию [2, 3]. Значительное увеличение гуморальной активности висцеральной жировой ткани приводит к повышению уровня разных адипоцитокинов с развитием цитокинового дисбаланса, что в свою очередь стимулирует высокую активность металлопротеиназ и ремоделирование сердечно-сосудистой системы [14, 15]. Таким образом, увеличение фиброза миокарда – инициирующий фактор появления ФП при ожирении.

Заключение

У пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП выявлено достоверное увеличение показателей системы ММП (ММП-9 и ТИМП-1) при сравнении с тучными больными без нарушений сердечного ритма ($p < 0,05$). Повышение ММП-9 у больных 1-й группы взаимосвязано с увеличением объема ЛП ($r = 0,73$).

Высокий уровень ММП-9 является интегральным маркером развития пароксизмальной формы ФП у больных с ожирением (отношение шансов 2,1, доверительный интервал 1,8–2,6). При увеличении ММП-9 более 285 нг/мл у больных с ожирением можно прогнозировать появление ФП с чувствительностью 74,5% и специфичностью 94%.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ММП – матриксные металлопротеиназы

ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9-го типа
ТИМП-1 – тканевый ингибитор металлопротеиназ 1-го типа
ФП – фибрилляция предсердий
ЭхоКГ – эхокардиография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
- Abed HS, Samuel CS, Lau DH, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013;10(1):90e100. DOI:10.1016/j.hrthm.2012.08.043
- Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, et al. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J Cardiol.* 2015;66(5):361-9. DOI:10.1016/j.jjcc.2015.04.002
- Murphy G, Nagase H. Localizing matrix metalloproteinase activities in the pericellular environment. *FEBS J.* 2011;278(1):2-15. DOI:10.1111/j.1742-4658.2010.07918.x
- Thorp EB. Contrasting inflammation resolution during atherosclerosis and post myocardial infarction at the level of monocyte/macrophage phagocytic clearance. *Front Immunol.* 2012;3:39. DOI:10.3389/fimmu.2012.00039
- Hsu TW, Kuo KL, Hung SC, et al. Progression of kidney disease in non-diabetic patients with coronary artery disease: predictive role

- of circulating matrix metalloproteinase-2, -3, and -9. *PLoS One*. 2013;8(7):e70132. DOI:10.1371/journal.pone.0070132
7. Nascimento Dda C, Durigan Rde C, Tibana RA, et al. The response of matrix metalloproteinase-9 and -2 to exercise. *Sports Med*. 2015;45(2):269-78. DOI:10.1007/s40279-014-0265-8
8. Heo SH, Cho CH, Kim HO, et al. Plaque rupture is a determinant of vascular events in carotid artery atherosclerotic disease: involvement of matrix metalloproteinases 2 and 9. *J Clin Neurol*. 2011;7(2):69-76. DOI:10.3988/jcn.2011.7.2.69
9. Lewkowicz J, Knapp M, Tankiewicz-Kwedlo A. MMP-9 in atrial remodeling in patients with atrial fibrillation. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2015;64(4):285-91. DOI:10.1016/j.ancard.2014.12.004
10. Abe I, Teshima Y, Kondo H. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2018;15(11):1717-27. DOI:10.1016/j.hrthm.2018.06.025
11. Wu G, Wang S, Cheng M, et al. The serum matrix metalloproteinase-9 level is an independent predictor of recurrence after ablation of persistent atrial fibrillation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(5):251-6. DOI:10.6061/clinics/2016(05)02
12. Hopps E, Caimi G. Matrix metalloproteases as a pharmacological target in cardiovascular diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(14):2583-9.
13. Fox CS, Gona P, Hoffmann U, et al. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119(12):1586-91. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828970
14. Gaborit B, Venteclef N, Ancel P, et al. Human epicardial adipose tissue has a specific transcriptomic signature depending on its anatomical periatrial, periventricular, or pericoronary location. *Cardiovas Res*. 2015;108:62-73. DOI:10.1093/cvr/cvv208
15. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokinases. *Eur Heart J*. 2015;36(13):795-805a. DOI:10.1093/eurheartj/ehv099

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Состояние слизистой оболочки желудка у больных с ишемической болезнью сердца с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений (регистр РЕГАТА-1)

А.А. Комаров[✉], О.О. Шахматова, В.В. Коробкова, Э.В. Курилина, А.Г. Шулешова, Е.П. Панченко

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

Аннотация

Ключевые побочные эффекты антиагрегантов связаны с повреждающим действием на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с развитием эрозий и язв, в том числе осложняющихся кровотечениями.

Цель. Эндоскопическая и гистологическая оценка состояния слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у больных со стабильной ишемической болезнью сердца, длительно получающих антиагрегантную терапию и перенесших эпизод желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) либо имеющих высокий риск данного осложнения.

Материалы и методы. Больные, включенные в исследование, являлись участниками одноцентрового проспективного регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1. Эндоскопическое исследование с биопсией слизистой оболочки желудка выполнено у 20 больных, перенесших эпизод ЖКК давностью менее 1 года, а также у 24 больных без ЖКК, но с сопутствующими факторами риска – эрозивно-язвенным анамнезом и/или стойкими явлениями диспепсии. Оценивали состояние слизистой (эрозии и язвы) по модифицированной шкале Ланца. При гистологическом исследовании определяли наличие *Helicobacter pylori*, оценивали характеристики воспалительного процесса в соответствии с модифицированной Сиднейской классификацией. Все больные на момент эзофагогастродуоденоскопии получали антитромботические препараты, ингибиторы протонной помпы назначались в 81,8% случаев. Исходный скрининг и эрадикация не проводились.

Результаты. Наиболее частыми эндоскопическими находками являлись: хроническое воспаление (93,2%), атрофия (59,1%), а также множественные эрозии (45,5%) либо язвы (18,2%). Важным патогенетическим механизмом, поддерживающим повреждение слизистой оболочки ЖКТ, являлась инфекция *H. pylori*, обнаруженная в образцах слизистой у 90,9% больных.

Заключение. У больных со стабильной ишемической болезнью сердца, принимающих антитромботические препараты и имеющих сопутствующие факторы риска ЖКК, эндоскопические признаки повреждения слизистой оболочки сохраняются, несмотря на длительную терапию ингибиторами протонной помпы. В основе указанных изменений может лежать контаминация *H. pylori*, что указывает на необходимость активного скрининга и эрадикации возбудителя у данной категории больных.

Ключевые слова: желудочно-кишечное кровотечение, ишемическая болезнь сердца, слизистая, эзофагогастродуоденоскопия, биопсия, *Helicobacter pylori*

Для цитирования: Комаров А.А., Шахматова О.О., Коробкова В.В., Курилина Э.В., Шулешова А.Г., Панченко Е.П. Состояние слизистой оболочки желудка у больных с ишемической болезнью сердца с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений (регистр РЕГАТА-1). Терапевтический архив. 2021;93(12):1457–1462. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201224

ORIGINAL ARTICLE

Gastric mucosa condition in patients with coronary artery disease and high risk of gastrointestinal bleeding (register REGATTA-1)

Andrei L. Komarov[✉], Olga O. Shahmatova, Valeriia V. Korobkova, Ella V. Kurilina, Alla G. Shuleshova, Elizaveta P. Panchenko

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

The key side effects of antiplatelet therapy are associated with the damage of the upper gastrointestinal tract (GIT) mucous that can lead to erosions or ulcers and specifically complicated by bleeding.

Aim. To assess the upper gastrointestinal mucosal condition by endoscopic and histological methods in patients with stable coronary arteries disease receiving long-term antiplatelet therapy with gastrointestinal bleeding (GIB) history or with high risk of this complication.

Materials and methods. The study included patients from the single-center prospective registry of long-term antithrombotic therapy REGATTA-1. The gastric mucosa endoscopic examination with biopsy was performed in 20 patients with gastrointestinal bleeding history less than 1 year ago and in 24 patients without GIB, which have concomitant risk factors such as erosions and ulcers history and/or persistent dyspepsia clinical signs.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Комаров Андрей Леонидович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. Тел.: +7(495)414-67-80; e-mail: andrkomarov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9141-103X

Шахматова Ольга Олеговна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0002-4616-1892

Коробкова Валерия Вадимовна – аспирант отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0003-3536-9177

Курилина Элла Владимировна – зав. патологоанатомическим отд-нием. ORCID: 0000-0002-3208-534X

Шулешова Алла Григорьевна – д-р мед. наук, проф., зав. эндоскопическим отд-нием. ORCID: 0000-0003-1201-5931

Панченко Елизавета Павловна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0002-9158-2522

✉ **Andrei L. Komarov.** E-mail: andrkomarov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9141-103X

Olga O. Shahmatova. ORCID: 0000-0002-4616-1892

Valeriia V. Korobkova. ORCID: 0000-0003-3536-9177

Ella V. Kurilina. ORCID: 0000-0002-3208-534X

Alla G. Shuleshova. ORCID: 0000-0003-1201-5931

Elizaveta P. Panchenko. ORCID: 0000-0002-9158-2522

The mucosal condition (erosions and ulcers) was estimated using a modified Lanz scale. The presence of *Helicobacter pylori* was determined by Histological verification. The inflammatory process characteristics were evaluated according to the modified Sydney classification. All participants received antithrombotic therapy at the time of esophagogastroduodenoscopy; 81.8% of patients received proton pump inhibitors. Results. Chronic inflammation (93.2%), atrophy (59.1%), multiple erosions (45.5%) or ulcers (18.2%) were the most frequent endoscopic finding. *H. pylori* infection, found in mucosal samples in 90.9% of patients was one of the most important pathogenesis mechanism, which support the gastrointestinal mucosa damage.

Conclusion. Mucosal damage endoscopic signs remains despite long-term proton pump inhibitors therapy in patients with coronary arteries disease and concomitant GIB risk factors, receiving antithrombotic therapy. *H. pylori* contamination may be the cause of these changes. Therefore, its active screening and eradication is necessary in such patients.

Keywords: gastrointestinal bleeding, coronary artery disease, mucosa, esophagogastroduodenoscopy, biopsy, *Helicobacter pylori*

For citation: Komarov AL, Shahmatova OO, Korobkova VV, Kurilina EV, Shuleshova AG, Panchenko EP. Gastric mucosa condition in patients with coronary artery disease and high risk of gastrointestinal bleeding (register REGATTA-1). *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021;93(12):1457–1462. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201224

Введение

Антиагреганты являются неотъемлемым компонентом лечения ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Ключевые побочные эффекты данных лекарств связаны с повреждающим действием на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), проявлениями которого могут быть эрозии и пептические язвы, в том числе осложняющиеся кровотечениями. Прогноз после желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) определяется высокой вероятностью рецидива, а также развитием тромботических осложнений, обычно возникающих в условиях «вынужденной» отмены антиагрегантной терапии [2, 3]. На сегодняшний день нет хорошо организованных регистров, в которых была бы освещена ситуация с поиском сопутствующих корригируемых факторов риска (прежде всего инфекции *Helicobacter pylori*) и удаленным эндоскопическим контролем источника кровотечения у больных, принимающих антиагреганты. Мало изучены также особенности состояния слизистой оболочки, ассоциирующиеся с развитием ЖКК на фоне приема антиагрегантов, как на макро-, так и на микроскопическом уровнях.

Все изложенное определяет актуальность нашего исследования.

Цель исследования – эндоскопическая и гистологическая оценка состояния слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у больных со стабильной ИБС, длительно получающих антиагрегантную терапию и перенесших эпизод ЖКК либо имеющих высокий риск данного осложнения.

Материалы и методы

Больные, включенные в настоящее исследование, являлись участниками одноцентрового проспективного регистра длительной антитромботической терапии (АТТ) REGATTA-1, организованного на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Критерии отбора подробно описаны в наших предыдущих публикациях [3, 4]. Коротко отметим, что в исследование включались пациенты со стабильной ИБС, преимущественно (76%) после плановых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), не имеющие противопоказаний к антиагрегантной терапии. Включение в регистр и последующее наблюдение выполнены в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол одобрен локальным этическим комитетом. У всех участников предварительно получено письменное информированное согласие.

В течение периода наблюдения, медиана которого составила 2,5 года [1,1–14,7 года], регистрировались крупные и клинически значимые кровотечения (BARC 2–5) из верхних отделов ЖКТ, не связанные с активным раком или варикозным расширением вен пищевода.

У больных, переживших ранний период после ЖКК, осуществлялся комплекс мероприятий вторичной профи-

лактики, включавший неопределенно долгий прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) и коррекцию устранимых факторов риска (ограничение нестероидных противовоспалительных препаратов, алкоголя и т.п.).

Больные наблюдались совместно с гастроэнтерологом. В соответствии с актуальными на момент развития ЖКК рекомендациями [5, 6] предполагалось контрольное эндоскопическое исследование (оптимально – спустя месяц от момента ЖКК) с выполнением, при отсутствии противопоказаний, биопсии слизистой оболочки желудка для поиска *H. pylori*.

Дополнительно сформирована группа больных со стабильной ИБС, у которых ЖКК не было, но врачи по тем или иным причинам приняли решение о выполнении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и инвазивного скрининга *H. pylori*. Эту группу составили больные с факторами риска, прежде всего с эрозивно-язвенным анамнезом и/или стойкими явлениями диспепсии.

ЭГДС выполнялась по стандартному протоколу. Визуальная оценка повреждений слизистой оболочки (эрозии и язвы) выполнялась по модифицированной шкале Ланца [7].

При гистологическом исследовании биоптатов слизистой желудка определяли наличие *H. pylori* (методом окраски гематоксилин-эозином и по Романовскому), а также оценивали наличие и характеристики воспалительного процесса в соответствии с модифицированной Сиднейской классификацией [8]. Одновременно с инвазивным скринингом выполнялся дыхательный уреазный тест с использованием радиофармацевтического препарата «Уреакпс-14С». При выявлении *H. pylori* предполагалось обязательное назначение эрадикационной терапии в соответствии с рекомендациями Маастрихт V/Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции [9].

В рамках поискового фрагмента нашей работы мы изучали и другие инфекционные агенты, потенциально способные оказывать повреждающее действие на слизистую желудка. Наше внимание было сфокусировано на вирусах герпеса 1 и 2-го типов, Эпштейна–Барр (ВЭБ) и цитомегаловируса (ЦМВ), способных инфицировать различные типы клеток, включая эпителий слизистых оболочек. Для выявления вирусной инвазии проводилось иммуногистохимическое исследование образцов слизистой, полученных в ходе биопсий. В момент забора биоптаты помещались в 10% раствор фосфатного буфера формалина по Лили, через 1 сут подвергались парафинизации, нарезке и обработке меченными красителем моноклональными антителами к специфическим антигенам исследуемых вирусов. При образовании комплекса «антиген–антитело» происходило окрашивание ткани.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета Statistica 10.0. Значения представлены в виде n (%), медианы, границ интерквартильного размаха (25 и 75-й квартили). Использовали стандартные критерии оцен-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных**Table 1. Risk factors profile of patients**

Признак	Все больные (n=44)	Группа ЖКК, n=20 (1)	Группа сравнения, n=24 (2)	p (1-2)
Мужчины, абс. (%)	33 (75,0)	18 (90,0)	15 (62,5)	0,036
<i>Возраст, лет</i>				
Медиана [ИР 25–75%]	67 [57,5–77]	59 [49,5–68,5]	70 [61,5–80]	0,005
<i>Клинические факторы риска, абс. (%)</i>				
ИМТ > 30 кг/м ²	12 (27,3)	6 (30,0)	7 (29,2)	0,952
Сахарный диабет	11 (25,0)	5 (25,0)	6 (25,0)	1,000
Клиренс креатинина, мл/мин, медиана [ИР 25–75%]	79 [60–110]	110 [78,8–119]	65 [47,6–81,3]	0,0003
ИМ в анамнезе, абс. (%)	22 (50,0)	10 (50,0)	12 (50,0)	1,000
ЧКВ, абс. (%)	30 (68,2)	15 (75,0)	15 (62,5)	0,376
ХСН (NYHA I–III), абс. (%)	15 (34,1)	7 (35,0)	8 (33,3)	0,908
Ишемический инсульт + ТИА в анамнезе	0	0	0	NA
АПА/аневризма брюшного отдела аорты, абс. (%)	23 (52,3)	11 (55,0)	12 (50,0)	0,741
<i>Анамнез эрозивно-язвенного повреждения ЖКТ, абс. (%)</i>				
Эрозии слизистой в анамнезе	21 (47,7)	10 (50,0)	11 (45,8)	0,783
Язвы слизистой в анамнезе	17 (38,6)	9 (45,0)	8 (33,3)	0,429
ЖКК в анамнезе	3 (6,8)	3 (15,0)	0	0,050
<i>Медикаментозная терапия на момент индексной ЭГДС, абс. (%)</i>				
АТТ:	44 (100)	20 (100)	24 (100)	NA
АСК	20 (45,5)	10 (50,0)	10 (50,0)	0,581
АСК + клопидогрел	9 (20,5)	3 (15,0)	6 (25,0)	0,413
Антикоагулянт + антиагрегант	15 (34,0)	7 (35,0)	8 (33,3)	0,908
ИПП	36 (81,8)	19 (95,0)	17 (70,8)	0,039

Примечание. ИР – интерквартильный размах, ИМТ – индекс массы тела, ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ТИА – транзиторная ишемическая атака, АПА – атеросклероз периферических артерий, АСК – ацетилсалициловая кислота.

ки: Манна–Уитни и точный критерий Фишера (двусторонний вариант).

Результаты

Зарегистрирован 51 эпизод ЖКК, из которых 7 имели фатальный исход в течение ближайшей недели. Среди 44 больных, переживших ранний период после ЖКК, контрольная ЭГДС выполнена лишь у 20, в сроки от 1 до 15 мес после кровотечения (медиана – 12 мес). Источниками ЖКК у них являлись эрозии (20%) или язвы (40%); у 40% больных явных источников кровотечения при начальной ЭГДС не выявлено. Дополнительно проанализированы результаты ЭГДС и биопсий у 24 больных, не переносивших ЖКК (группа сравнения). Клиническая характеристика больных представлена в **табл. 1**.

Группа больных, перенесших ЖКК, состояла преимущественно из мужчин и характеризовалась более молодым возрастом и более высокими значениями клиренса креатинина. По остальным характеристикам больные сравниваемых групп не различались. Около 1/3 пациентов имели сопутствующие факторы риска – ожирение, сахарный диабет и периферический атеросклероз. Всего 1/2 больных переносили в прошлом эпизод острого коронарного синдрома, а 68,2% подвергались ЧКВ. Следует обратить внимание на значительную анамнестическую отягощенность в отношении эрозивно-язвенного поражения ЖКТ. Для больных, перенесших ЖКК, данный факт представляется совершенно логичным. У больных без анамнеза ЖКК «скрининго-

вое» выполнение ЭГДС и биопсии слизистой, очевидно, обусловлено теми или иными исходными проблемами (см. критерии формирования групп). Соответственно, наличие у них в прошлом эрозий и язв, сопоставимое по частоте с группой ЖКК, представляется вполне закономерным. Все больные получали тот или иной вариант АТТ на момент индексной ЭГДС. Подавляющее большинство пациентов получали длительную терапию различными ИПП.

Эндоскопические характеристики и результаты гистологического исследования биоптатов представлены в **табл. 2**.

Чаще всего встречались атрофические изменения слизистой, традиционно связываемые с хеликобактерной инфекцией и хроническим приемом ИПП. Интересно, что использование ИПП фактически не смогло предотвратить формирование крупных/множественных эрозий или язв соответственно у 45,5 и 18,2% больных. При этом эрозивно-язвенное поражение обнаруживалось с одинаковой частотой в группах с анамнезом ЖКК или без такового.

Одним из патогенетических механизмов, поддерживающих повреждение слизистой, являлась сопутствующая инфекция *H. pylori*, обнаруженная у подавляющего большинства больных обеих групп. Неинвазивная диагностика *H. pylori* оказалась менее успешной: у больных с эндоскопически подтвержденной инфекцией положительный дыхательный тест зарегистрирован только в 1 случае.

Поисковый фрагмент работы направлен на поиск вирусных агентов, тропных к эпителиальным тканям, в том числе слизистой желудка. Частота обнаружения вирусных

Таблица 2. Эндоскопические характеристики и результаты гистологического исследования образцов слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ**Table 2.** Endoscopic characteristics and histology results of upper gastrointestinal mucosa samples

Гастроэнтерологический признак	Все больные (n=44), абс. (%)	Группа ЖКК (n=20), абс. (%)	Группа сравнения (n=24), абс. (%)	p
<i>Желудок</i>				
Множественные/крупные эрозии (балл по шкале Ланца >2)	20 (45,5)	10 (50,0)	10 (41,7)	0,581
Язвы	8 (18,2)	3 (15,0)	5 (20,8)	0,618
Гастрит	41 (93,2)	20 (100)	21 (87,5)	0,102
Атрофия/кишечная метаплазия	26 (59,1)	13 (65,0)	13 (54,2)	0,467
<i>H. pylori</i> + биопсия	40 (90,9)	19 (95,0)	21 (87,5)	0,389
Вирусы	19 (43,2)	9 (45,0)	10 (41,6)	0,825
ВПГ (1 и 2-й типы)	9 (20,4)	4 (20,0)	5 (20,8)	0,946
ВЭБ	5 (11,4)	2 (10,0)	3 (12,5)	0,795
ЦМВ	5 (11,4)	3 (15,0)	2 (8,3)	0,488
<i>Двенадцатиперстная кишка</i>				
Множественные/крупные эрозии (балл по шкале Ланца >2)	3 (6,8)	1 (5,0)	2 (8,3)	0,663
Язвы	3 (6,8)	1 (5,0)	2 (8,3)	0,663

Примечание. ВПГ – вирус простого герпеса.

антигенов при иммуногистохимическом обследовании была относительно невелика и не различалась в сравниваемых группах больных.

Таким образом, значительная часть больных, подвергнутых эндоскопическому обследованию, характеризовалась одновременным наличием нескольких признаков, отражающих неблагоприятное состояние слизистой оболочки, а именно атрофии, эрозий и текущей инфекции *H. pylori* (рис. 1).

Обнаружение *H. pylori* при наличии эрозий и язв, особенно в случае предшествующего ЖКК, являлось показанием к эрадикационной терапии. Тематика настоящей работы не предполагала сопоставления тех или иных протоколов эрадикации. Вопреки действующим рекомендациям эндоскопический контроль элиминации возбудителя не проводился. Тем не менее следует отметить относительно невысокую частоту рецидивов ЖКК у пациентов, переживших первый эпизод кровотечения [3]. За период наблюдения повторные ЖКК зарегистрированы лишь у 4 пациентов, включенных в данное исследование, что может быть следствием добавления к ИПП эрадикационной терапии.

Обсуждение

Проблема ЖКК является предметом пристального внимания – как в рамках рандомизированных исследований, так и в рамках различных клинических регистров, отражающих обследование и лечение больных в реальной клинической практике. Наша работа основана на материале одного из таких регистров – РЕГАТА-1, включившего почти 1 тыс. больных со стабильной ИБС, большинство из которых подвергались ЧКВ.

Как описано в наших предыдущих публикациях, частота ЖКК составила около 2% в год. Этот показатель сопоставим с результатами других регистров, включавших больных, получающих двойную антиагрегантную терапию после ЧКВ [2, 10, 11]. Относительно невысокая частота ЖКК, регистрируемая в последние годы в большинстве развитых стран, отчасти связана с расширением показаний к назначению ИПП [11]. Так, в нашем регистре доля больных

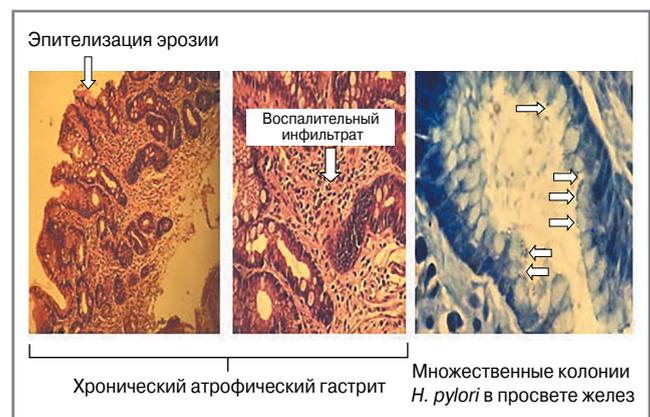


Рис. 1. Биопсия слизистой желудка у больного с перенесенным эпизодом ЖКК (из собственного архива авторов).

Fig. 1. Gastric mucosa biopsy in a patient after episode of upper gastrointestinal bleeding (from authors' archive).

с предписанным приемом ИПП увеличилась почти в 2 раза за последние 10 лет [3], а в относительно небольшой выборке, подвергнутой эндоскопическому скринингу в связи с высоким риском ЖКК и составившей настоящий фрагмент регистра, практически все получали эти препараты.

Признаки повреждения слизистой оболочки желудка обнаруживались у 1/2 больных на фоне антиагрегантного лечения. Высокая частота эрозивного поражения – до 40–50% – описана и в других многочисленных исследованиях эндоскопического скрининга у лиц, получающих антиагреганты [12]. Указанные изменения обычно выявлялись на старте терапии, часто проходили самостоятельно и не имели каких-либо последствий. В нашем исследовании, напротив, эрозии и язвы обнаруживались в условиях обеспечения «противокислотной защиты», что может свидетельствовать о сохранении потенциального источника кровотечения.

Прием антиагрегантов нельзя рассматривать в качестве единственного триггера для развития эрозий, язв и ЖКК. Логично предполагать сопутствующее нарушение репаративных процессов, обусловленное возможной ишемией слизистой на фоне распространенного атеросклеротического процесса [11]. В этой связи уместно упомянуть описанную многими авторами связь клинических факторов риска, характеризующих «бремя атеротромбоза», с развитием ЖКК [4, 13, 14].

Атрофия тоже может служить своеобразным «маркером» нарушения кровоснабжения и, соответственно, плохого восстановительного потенциала слизистой. В нашей работе атрофические изменения обнаруживались у 60% больных – в 3 раза чаще, чем в исследованиях, включавших разнообразные категории пациентов с более низкой представленностью ИБС и других заболеваний, имеющих в основе атеротромботическое поражение сосудов [15].

Не стоит забывать о других причинах атрофии – приеме ИПП и контаминации *H. pylori* [15]. Несмотря на известные местные и системные побочные эффекты ИПП, отказаться от их назначения невозможно. Выбор оптимальных лекарственных форм и дозировок может, вероятно, улучшить результаты лечения, однако обсуждение этого вопроса выходит за рамки работы.

Инфицирование *H. pylori* является признанным фактором риска, поддерживающим хроническое воспаление, следствием которого являются не только атрофия, но и рецидивирующие эрозии и язвы [5, 6, 9, 15]. Высокая распространенность *H. pylori* характерна для развивающихся стран [9, 16]. Многие отечественные исследователи говорят о такой же ситуации в России [17], что полностью подтверждается нашими данными. Дыхательное тестирование в нашем исследовании оказалось намного менее точным. Данный факт известен, поэтому эксперты рекомендуют отдавать предпочтение инвазивному тесту [5, 6, 9, 15].

Большинство больных должны подвергаться скринингу *H. pylori* в короткие сроки (оптимально – 1 мес) после ЖКК. Мы с сожалением констатируем диссонанс между рекомендациями экспертных сообществ и реальной практикой. Так, биопсии подвергнуты не более 1/2 больных, а период от эпизода кровотечения до обследования длился около года. Не осуществлялся и контроль эффективности эрадикационного лечения. Подобная ситуация отмечалась и во многих зарубежных опросниках и регистрах [18, 19]. Проявляя хорошую осведомленность в отношении патогенетической роли *H. pylori* в развитии желудочно-кишечных проблем, врачи отказывались от выполнения сложных и трудоемких лечебно-диагностических мероприятий. В нашем регистре основной проблемой являлась низкая комплаентность больных, отказывавшихся от неприятной и «опасной», с их точки зрения, процедуры поверхностной биопсии, которая в действительности не влечет за собой каких-либо существенных геморрагических рисков и не требует продолжительной отмены антиагрегантов [20].

Отметим высокую частоту выявления *H. pylori* у пациентов с высоким риском ЖКК, не перенесших геморрагические осложнения (87,5%). Целесообразным может быть проведение рутинного скрининга и эрадикационной терапии и у этой категории пациентов, по крайней мере в популяциях с высокой распространенностью *H. pylori*.

Коротко остановимся на определении вирусов (герпес, ВЭБ и ЦМВ). Основанием для поиска послужили небольшие исследования, обнаружившие связь между присутствием антигенов указанных вирусов в слизистой и эрозивно-язвенным поражением ЖКТ, в том числе с кровотечением [21, 22]. Инфицирование этими вирусами происходит в раннем детстве практически у всех, а те или иные заболевания ЖКТ, миокарда, нервной системы развиваются редко, как правило, в условиях компрометированного иммунитета. Можно полагать, что в обследованной выборке больных, обремененных множеством «традиционных» факторов риска, дополнительное изучение патогенетической составляющей, связанной с вирусами, вряд ли целесообразно.

Таким образом, обсуждаемые эндоскопические и морфологические признаки компрометации слизистой встречались у большинства больных, имевших как эрозивно-язвенный анамнез, так и отягощенность в отношении факторов риска атеротромбоза. В подобной ситуации риск тромбозов в целом превышает риск кровотечений [23], и немотивированный отказ от АТТ чреват негативными последствиями. Факт сохранения/рецидивирования эрозий и язв обуславливает необходимость длительного приема ИПП несмотря на все потенциально возможные побочные эффекты данных лекарств [24, 25]. Наконец, эффективная первичная и вторичная профилактика ЖКК невозможна без учета одного из ключевых факторов риска – *H. pylori*, поиск которого (и при необходимости – последующая эрадикация) должен быть предпринят у большинства больных [5, 6, 9, 15].

Заключение

У больных со стабильной ИБС, принимающих антиагреганты и имеющих сопутствующие факторы риска ЖКК (анамнез эрозивно-язвенного поражения или перенесенный эпизод кровотечения), эндоскопические признаки повреждения слизистой оболочки сохраняются, несмотря на длительную терапию ИПП. В основе указанных изменений может лежать контаминация *H. pylori*, что указывает на необходимость активного скрининга и эрадикации возбудителя у данной категории больных.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Список сокращений

АТТ – антиагрегантная терапия
ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИПП – ингибитор протонной помпы
ЦМВ – цитомегаловирус
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.* 2020;25(11):4076 [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076 (in Russian)]. DOI:10.15829/29/1560-4071-2020-4076
2. Sehested TSG, Carlson N, Hansen PW, et al. Reduced risk of gastrointestinal bleeding associated with proton pump inhibitor therapy in patients treated with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2019;40(24):1963-70. DOI:10.1093/eurheartj/ehz104
3. Шахматова О.О., Комаров А.Л., Коробкова В.В., и др. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по результатам проспективного РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА). *Терапевтический архив.* 2020;92(9):30-8 [Shakhmatova OO, Komarov AL, Korobkova VV, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease (registry of antithrombotic therapy “REGATTA” results). *Terapevticheski Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(9):30-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.09.000699
4. Комаров А.Л., Шахматова О.О., Коробкова В.В., и др. Факторы риска и исходы желудочно-кишечных кровотечений у больных стабильной ишемической болезнью сердца: данные наблюдательного регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1. *Рос. кардиол. журн.* 2021;26(6):4465 [Komarov AL, Shakhmatova OO, Korobkova VV, et al. Risk factors and outcomes of upper gastro-intestinal bleedings in patients with stable CAD: the observational registry of long-term antithrombotic therapy REGATTA-1 data. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(6):4465 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4465
5. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med.* 2019;171(11):805-22. DOI:10.7326/M19-1795
6. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2015;47:1-46. DOI:10.1055/s-0034-1393172
7. Lanza FL, Collaku A, Liu DJ. Endoscopic comparison of gastroduodenal injury with over-the-counter doses of new fast-dissolving ibuprofen and paracetamol formulations: a randomized, placebo-controlled, 4-way crossover clinical trial. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:169-77. DOI:10.2147/CEG.S153231
8. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:1161-81. DOI:10.1097/00000478-199610000-00001
9. 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
10. Lanis A, Dumonceau JM, Hunt RH, et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18020. DOI:10.1038/nrdp.2018.20
11. Cryer B, Bhatt DL, Lanza FL, et al. Low-dose aspirin-induced ulceration is attenuated by aspirin-phosphatidylcholine: a randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(2):272-7. DOI:10.1038/ajg.2010.436
12. Mahady SE, Margolis KL, Chan A, et al. Major GI bleeding in older persons using aspirin: incidence and risk factors in the ASPREE randomised controlled trial. *Gut.* 2021;70:717-24. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321585
13. Negovan A, Moldovan V, Iancu V, et al. The contribution of clinical and pathological predisposing factors to severe gastro-duodenal lesions in patients with long-term low-dose aspirin and proton pump inhibitor therapy. *Eur J Intern Med.* 2017;44:62-6. DOI:10.1016/j.ejim.2017.05.017
14. Li Z, Wu C, Li L, et al. Effect of long-term proton pump inhibitor administration on gastric mucosal atrophy: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol.* 2017;23(4):222-8. DOI:10.4103/sjg.SJG_573_16
15. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2021. *Endoscopy.* 2021;53(3):300-32. DOI:10.1055/a-1369-5274
16. El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, et al. Houston Consensus Conference on testing for *Helicobacter Pylori* infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(7):992-1002.e6. DOI:10.1016/j.cgh.2018.03.013
17. Mezmale L, Coelho LG, Bordin D, et al. Epidemiology of *Helicobacter Pylori*. *Helicobacter.* 2020;25(Suppl. 1):e12734. DOI:10.1111/hel.12734
18. Na’amnih W, Ben Tov A, Bdair-Amsha A. Physicians’ adherence to management guidelines for H. pylori infection and gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study. *Isr J Health Policy Res.* 2020;9:28. DOI:10.1186/s13584-020-00389-y
19. Song C, Xie C, Zhu Y. Management of *Helicobacter Pylori* infection by clinicians: A nationwide survey in a developing country. *Helicobacter.* 2019;24:e12656. DOI:10.1111/hel.12656
20. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021;euab065. DOI:10.1093/europace/euab065
21. Richard W. Goodgame. Viral Infections of the Gastrointestinal Tract. *Curr Gastroenterol Rep.* 1999;1:292-300. DOI:10.1007/s11894-999-0112-5
22. Iwamura M, Kondo E, Tanaka T, et al. Endoscopic Manifestations and Clinical Characteristics of Cytomegalovirus Infection in the Upper Gastrointestinal Tract. *Acta Med Okayama.* 2017;71(2):97-104. DOI:10.18926/AMO/54977
23. Darmon A, Sorbets E, Ducroc G, et al. Association of Multiple Enrichment Criteria With Ischemic and Bleeding Risks Among COMPASS-Eligible Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(25):3281-91. DOI:10.1016/j.jacc.2019.04.046
24. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, et al. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med.* 2017;37:19-24. DOI:10.1016/j.ejim.2016.10.007
25. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf.* 2019;10:1-3. DOI:10.1177/2042098618809927

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Комплексная оценка характера эзофагеальной ацидификации и моторной функции у пациентов с пищеводом Баррета на фоне применения антисекреторной терапии

И.В. Маев, Е.В. Баркалова[✉], Д.Н. Андреев, М.А. Овсепян, П.Р. Мовтаева, О.В. Зайратьянц

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

Аннотация

Цель. Определение предикторов недостаточной эффективности ингибиторов протонной помпы на основе параметров суточной рН-импедансометрии и особенностей моторики пищевода у пациентов с пищеводом Баррета (ПБ).

Материалы и методы. Обследованы 17 пациентов с гистологически верифицированным ПБ, находящихся на кислотосупрессивной терапии. Всем пациентам проводились суточная рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого разрешения.

Результаты. По данным суточной рН-импедансометрии 1-ю группу составили 11 пациентов с адекватным ответом на антисекреторную терапию, 2-ю группу – 6 пациентов с недостаточной кислотосупрессией, 5 из которых не имели клинических проявлений. Общее количество рефлюксов в среднем составило 52 и 91 соответственно в 1 и 2-й группах. Среднее количество кислых рефлюксов в 1-й группе составило 4,36, во 2-й группе – 40,5. Среднее количество некихлых рефлюксов преобладало у пациентов 2-й группы, составляя в среднем 58, а в 1-й группе в среднем этот показатель был 47. Согласно результатам манометрии пищевода высокого разрешения при оценке структуры и функции пищеводно-желудочного перехода нарушения выявлены у 6 из 17 пациентов. Расстройства двигательной функции грудного отдела пищевода выявлены у 10 пациентов из 17. Тонус нижнего пищеводного сфинктера у пациентов 1-й группы оказался достоверно более высоким в сравнении с больными, составляющими 2-ю группу.

Заключение. У ряда пациентов с ПБ отмечается недостаточная эффективность антисекреторной терапии, что может не проявлять себя клинически и тем самым повышать риск прогрессирования. Выявлена тенденция к более частым моторным нарушениям в группе с недостаточной эффективностью антисекреторной терапии, а также достоверно более низкий тонус нижнего пищеводного сфинктера, что может быть потенциальным предиктором субоптимальной эффективности антисекреторной терапии.

Ключевые слова: пищевод Баррета, суточная рН-импедансометрия, манометрия высокого разрешения

Для цитирования: Маев И.В., Баркалова Е.В., Андреев Д.Н., Овсепян М.А., Мовтаева П.Р., Зайратьянц О.В. Комплексная оценка характера эзофагеальной ацидификации и моторной функции у пациентов с пищеводом Баррета на фоне применения антисекреторной терапии. Терапевтический архив. 2021;93(12):1463–1469. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201278

ORIGINAL ARTICLE

Complex assessment of esophageal acidification and motor function in patients with Barrett's esophagus on antisecretory therapy

Igor V. Maev, Elena V. Barkalova[✉], Dmitry N. Andreev, Mariia A. Ovsepian, Petimat R. Movtaeva, Oleg V. Zayratyants

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

Abstract

Aim. To determine predictors of insufficient effectiveness of proton pump inhibitors based on the parameters of 24-hours pH-impedance and features of motor function of the esophagus in patients with Barrett's esophagus.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Баркалова Елена Вячеславовна – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, рук. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии. Тел.: +7(916)304-01-84; e-mail: maslovaalena@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5882-9397

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, науч. сотр. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0002-4007-7112

Овсепян Мария Александровна – ст. лаб. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, науч. сотр. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0003-4511-6704

Мовтаева Петимат Руслановна – соискатель каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0002-2716-625X

Зайратьянц Олег Вадимович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии. ORCID: 0000-0003-3606-3823

[✉]Elena V. Barkalova. E-mail: maslovaalena@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5882-9397

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Dmitry N. Andreev. ORCID: 0000-0002-4007-7112

Mariia A. Ovsepian. ORCID: 0000-0003-4511-6704

Petimat R. Movtaeva. ORCID: 0000-0002-2716-625X

Oleg V. Zayratyants. ORCID: 0000-0003-3606-3823

Materials and methods. 17 patients with histologically verified Barrett's esophagus undergoing acid-suppressive therapy were examined. All patients underwent 24-hours pH-impedance and high-resolution esophageal manometry.

Results. According to daily pH-impedance, group 1 consisted of 11 patients with an adequate response to antisecretory therapy, group 2 – 6 patients with insufficient effectiveness of antisecretory therapy, 5 of whom had no clinical manifestations. The total number of reflux averaged 52 and 91, respectively, in groups 1 and 2. The average number of acid reflux in group 1 was 4.36, in group 2 – 40.5. The average number of non-acid reflux prevailed in patients of group 2, averaging 58, compared with group 1, where the average was 47. According to the results of high-resolution esophageal manometry, when assessing the structure and function of the esophageal-gastric junction, violations were detected in 6 out of 17 patients. Disorders of the motor function of the thoracic esophagus were detected in 10 out of 17 patients. The tone of the lower esophageal sphincter in group 1 patients was significantly higher in comparison with patients in group 2.

Conclusion. A number of patients with Barrett's esophagus have insufficient effectiveness of antisecretory therapy, which may not manifest itself clinically and thereby increase the risk of progression. There was a tendency to more frequent motor disorders in the group with insufficient effectiveness of antisecretory therapy, as well as significantly lower tone of the lower esophageal sphincter, which may be a potential predictor of suboptimal effectiveness of antisecretory therapy.

Keywords: Barrett's esophagus, 24-hours pH-impedance, high-resolution manometry

For citation: Maev IV, Barkalova EV, Andreev DN, Ovsepiyan MA, Movtaeva PR, Zayratyants OV. Complex assessment of esophageal acidification and motor function in patients with Barrett's esophagus on antisecretory therapy. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1463–1469. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201278

Введение

Согласно современным представлениям пищевод Баррета (ПБ) – это осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), представляющее собой предраковое состояние, возникающее в результате замещения многослойного плоского неороговевающего эпителия специализированным железистым эпителием кишечного типа в слизистой оболочке дистального отдела пищевода. Частота выявления ПБ в среднем по популяции, по данным ряда публикаций, составляет 2,4–4% [1–4]. Достоверно оценить распространенность ПБ невозможно из-за большого числа бессимптомных субъектов [2, 4]. К основным факторам риска развития ПБ относятся мужской пол, возраст старше 50 лет, европеоидная раса, длительный анамнез ГЭРБ, ожирение, табакокурение [5–8]. В диагностике ПБ ведущая роль принадлежит эндоскопическому исследованию, позволяющему оценить наличие признаков ПБ и выполнить прицельную биопсию с последующим гистологическим анализом материала [9–12]. Значимость своевременной диагностики данного осложнения ГЭРБ крайне высока ввиду риска прогрессирования ПБ до аденокарциномы пищевода (АКП), характеризующейся ростом случаев выявления и высокой летальностью [13–17] (рис. 1). Длительное применение базисной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) способствует редукции кумулятивного риска развития неопластических изменений на стадии метаплазии [1, 18–20].

Ведение пациентов с ПБ должно включать применение современных функциональных методов исследования, таких как *суточная рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого разрешения (МПВР)* [21–23].

рН-импедансометрия дает комплексную (химическую и физическую) характеристику эпизодов рефлюкса в течение суток и позволяет оценить эффективность ИПП у пациентов с ПБ [24]. Это относится и к случаям, когда на фоне ИПП сохраняются симптомы ГЭРБ, и к бессимптомным пациентам с ПБ ввиду пониженной чувствительности слизистой оболочки пищевода к рефлюкату, когда клинически оценить эффективность лечения невозможно [3, 4, 25, 26].

МПВР позволяет выявить такие расстройства, как отсутствие перистальтики, неэффективность моторики, снижение давления нижнего пищеводного сфинктера (НПС), наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), оценить резерв сократительной способности пищевода. На основании этих данных возможны коррекция консервативной терапии и решение вопроса об антирефлюксном хирургическом лечении [2, 23]. Результаты клинических исследований подчеркивают релевантность как эзофагеальной ацидификации, так и моторно-тонических

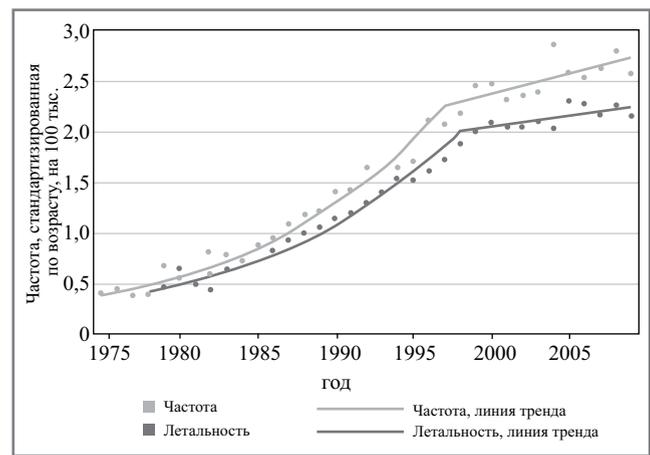


Рис. 1. Динамика частоты и летальности АКП [14].

Fig 1. Dynamics of frequency and mortality of esophageal adenocarcinoma [14].

нарушений в генезе ПБ и его последующей трансформации в АКП [27, 28].

Цель исследования – определение предикторов недостаточной эффективности ИПП, основанных на результатах изучения параметров суточной рН-импедансометрии и моторики пищевода при ПБ.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проспективное одноцентровое исследование.

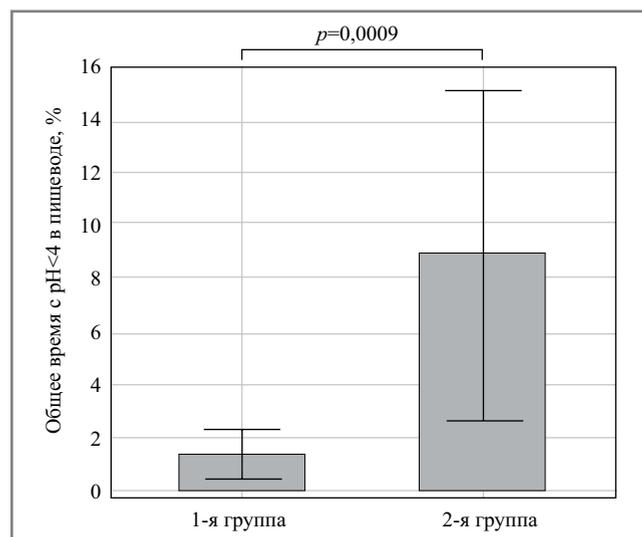
Критерии соответствия. В исследование включались пациенты мужского или женского пола в возрасте от 18 до 70 лет с гистологически верифицированным ПБ, находящиеся на базовой терапии ИПП от 3 мес до 1,5 года. Пациенты с дисплазией высокой степени в исследование не включались.

Условия проведения. Исследование проводилось на базе лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» и в отделении гастроэнтерологии и паллиативной терапии ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»» (ранее – НУЗ «ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»»).

Описание медицинского вмешательства. Суточная рН-импедансометрия проводилась с использованием амбулаторного рН-рекордера Ohmega (Medical Measurement Systems, Нидерланды). МПВР проводилась с использованием твердотельного 32-канального катетера, а анализ данных производился с помощью специализированного

Таблица 1. Распределение пациентов с ПБ по возрасту и полу**Table 1.** Distribution of patients with Barrett's esophagus (BE) by age and sex

Абсолютное число, n	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Возраст (95% ДИ), лет
17	13 (76,47)	4 (23,53)	49,71 (43,62–5,79)

**Рис. 2.** Сравнительные данные по оценке процента времени с pH<4 за сутки в пищеводе.**Fig. 2.** Comparative data on the assessment of total time with pH<4 in the esophagus.

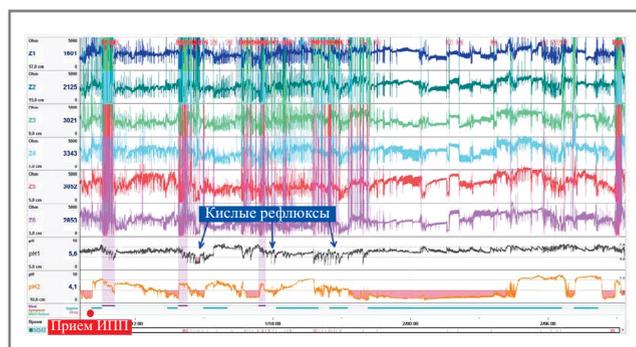
программного обеспечения Medical Measurement Systems, Нидерланды. Исследование исключало прием препаратов, влияющих на моторику пищевода. Использовалась стандартная методика с 10 глотками воды по 5 мл в положении пациента лежа на спине.

Основной исход исследования. Изучались особенности эзофагеальной ацидификации и моторики пищевода у пациентов с ПБ на фоне приема ИПП. Для этого оценивались такие основные показатели, как процент времени с pH<4 за сутки, количество кислых рефлюксов (с pH<4), а также манометрически выявляемые изменения моторно-тонической функции пищевода. В финальном анализе пациентов подразделили на 2 группы в зависимости от адекватности антисекреторного действия, определяемого по проценту времени с pH<4 в пищеводе за сутки.

Методы регистрации исходов. По результатам суточной рН-импедансометрии в представленных группах пациентов проводился сравнительный анализ таких показателей, как процент времени с pH<4 за сутки, общее количество рефлюксов, а также составляющих его число кислых (с pH<4) и не кислых (с pH>4) рефлюксов.

Один из основных показателей рН-импедансометрии – это процент времени за сутки, в течение которого рН в пищеводе составляло <4. Согласно Лионскому консенсусу параметр считается достоверно нормальным при значении <4% и достоверно патологическим при значении >6%. Все значения в интервале 4–6% принадлежат к так называемой «серой зоне», являясь недостаточно убедительными [29]. Для пациентов с ПБ мы склонны расценивать значения в пределах 4–6% скорее как патологические ввиду более высокого риска прогрессирования изменений в слизистой оболочке пищевода при ПБ, чем при других формах ГЭРБ.

Также производилась оценка количества рефлюксов за сутки. Этот показатель является дополнительным в диагно-

**Рис. 3.** Общий вид рН-импедансграммы. Неадекватная кислотосупрессия у пациентки с ПБ.**Fig. 3.** General view of the 24-hours pH-impedance. Ineffective acid-suppressive therapy in patient with BE.

стике, и, согласно Лионскому консенсусу, достоверно повышенным является суточное количество рефлюксов >80, а в том случае, если их <40 за сутки, это расценивается как физиологическое количество [29].

Манометрически оценивались состояние пищевода-желудочного перехода (ПЖП) и двигательная функция грудного отдела пищевода. Манометрические результаты интерпретировались согласно Чикагской классификации моторных нарушений 3-го пересмотра (2015 г.) [30].

Этическая экспертиза. Протокол настоящего исследования одобрен Межвузовским комитетом по этике (протокол №04-19). Каждый пациент получал подробную информацию о проводимых исследованиях и подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ. Статистическая обработка проводилась с помощью специализированного программного обеспечения MedCalc 20.014 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 11 (США). Данные представлены в виде среднего арифметического или медианы и 95% доверительного интервала (ДИ). Проверка статистических гипотез осуществлялась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни и параметрического критерия Фишера. Полученные результаты расценивались как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование включен 21 пациент с ПБ. Финальную выборку больных для анализа составили 17 больных (у 3 пациентов не получено данных рН-импедансометрии, 1 пациент исключен ввиду неподтвержденного диагноза ПБ), включая 13 мужчин и 4 женщины. Средний возраст обследованных больных, вошедших в финальный анализ, составил 49,7 года (95% ДИ 43,6–55,8); **табл. 1.** Обследованная когорта пациентов представлена больными, получающими ИПП в качестве базовой терапии ПБ.

По данным суточной рН-импедансометрии проведена стратификация пациентов на 2 группы в зависимости от адекватности действия ИПП. В качестве инструментального маркера недостаточной эффективности ИПП нами использовался процент времени с рН в пищеводе <4: до 4% – адекватный ответ, выше 4% – недостаточная эффективность. У пациентов 1-й группы он составил 1,3727%

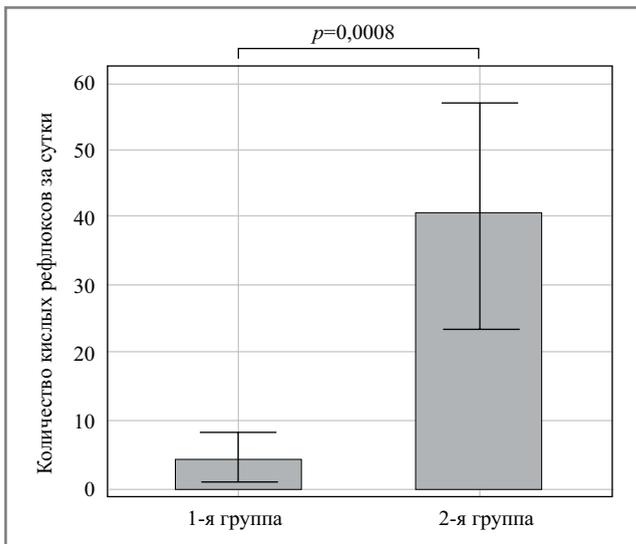


Рис. 4. Сравнительные данные по оценке количества кислых рефлюксов за сутки.

Fig. 4. Comparative data on the assessment of the number of acid reflux per day.

(95% ДИ 0,4413–2,3041), во 2-й группе – 8,8833% (95% ДИ 2,6446–15,1221); **рис. 2.** Таким образом, 1-ю группу составили 11 пациентов с адекватным ответом на ИПП, в то время как 2-я группа включала 6 пациентов с недостаточной эффективностью ИПП (**рис. 3**).

Причины недостаточного ответа на ИПП многообразны: несоблюдение пациентами врачебных рекомендаций, неправильное назначение дозировки ИПП и сроков терапии [1, 31]. Из 6 пациентов с недостаточным антисекреторным эффектом 2 по назначению лечащего врача принимали половинную дозировку ИПП, 3 пациента не соблюдали режим приема препаратов, объясняя это отсутствием симптоматики, 1 пациент принимал ИПП старого поколения.

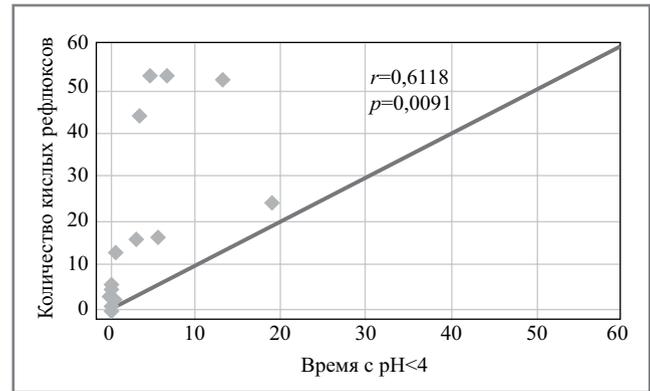


Рис. 5. Корреляция количества кислых рефлюксов с показателем времени ацидификации пищевода (pH<4).

Fig. 5. Correlation of the amount of acid reflux with the time of acidification of the esophagus (pH<4).

Общее количество рефлюксов в среднем составило 52 и 91 соответственно в 1 и 2-й группах. Среднее количество кислых рефлюксов в 1-й группе составило 4,36 (95% ДИ 0,7176–8,0097), тогда как у больных 2-й группы – 40,5 (95% ДИ 23,6992–57,3008); **рис. 4.** Количество кислых рефлюксов достоверно коррелировало с показателем времени ацидификации пищевода (pH<4) с $r=0,6118$ ($p=0,0091$); **рис. 5.** Среднее количество не кислых рефлюксов также преобладало у пациентов 2-й группы, составляя в среднем 58 по сравнению с 47 в 1-й группе. Таким образом, у пациентов с удовлетворительным действием ИПП по сравнению с пациентами с недостаточной кислотосупрессией отмечается закономерно меньшее количество не только кислых рефлюксов, но и не кислых, а следовательно, и общего количества забросов желудочного содержимого в пищевод.

Известно, что рефлюктат может быть представлен не только соляной кислотой желудка, но и ее комбинацией с желчными кислотами, лизолецитином и трипсином, ока-

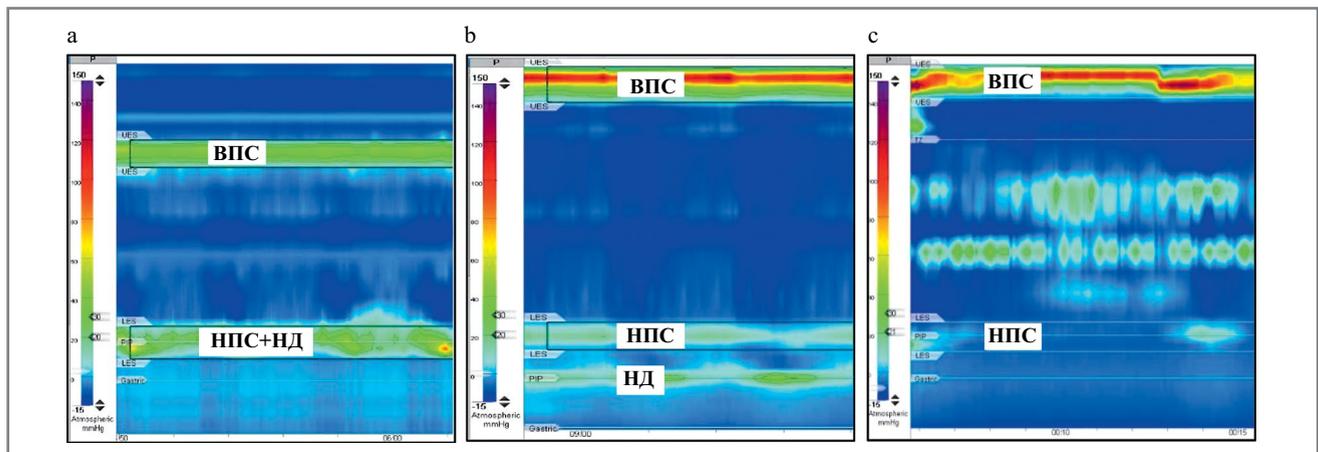


Рис. 6. Манометрия высокого разрешения. ПЖП: *a* – нормальная структура ПЖП. ПЖП представлен единой зоной давления (НПС и НД); *b* – нарушение структуры ПЖП. ПЖП представлен двумя зонами давления: верхняя – давление НПС, нижняя – давление НД, что соответствует ГПОД; *c* – гипотония НПС. Давление покоя НПС – 4 мм рт. ст. (норма – 10–45 мм рт. ст.).

Примечание. Здесь и далее на рис. 7: ВПС – верхний пищеводный сфинктер, НД – ножки диафрагмы.

Fig. 6. High-resolution manometry. Esophago-gastric junction (EGJ): *a* – the normal structure of the EGJ. The EGJ is represented by a single pressure zone, including the LES and DC; *b* – violation of the structure of the EGJ. EGJ is represented by two pressure zones: the upper one is the pressure of the LES, the lower one is the pressure of the DC – a hiatal hernia; *c* – hypotension of the LES. The LES resting pressure is 4 mmHg (norm 10–45 mmHg).

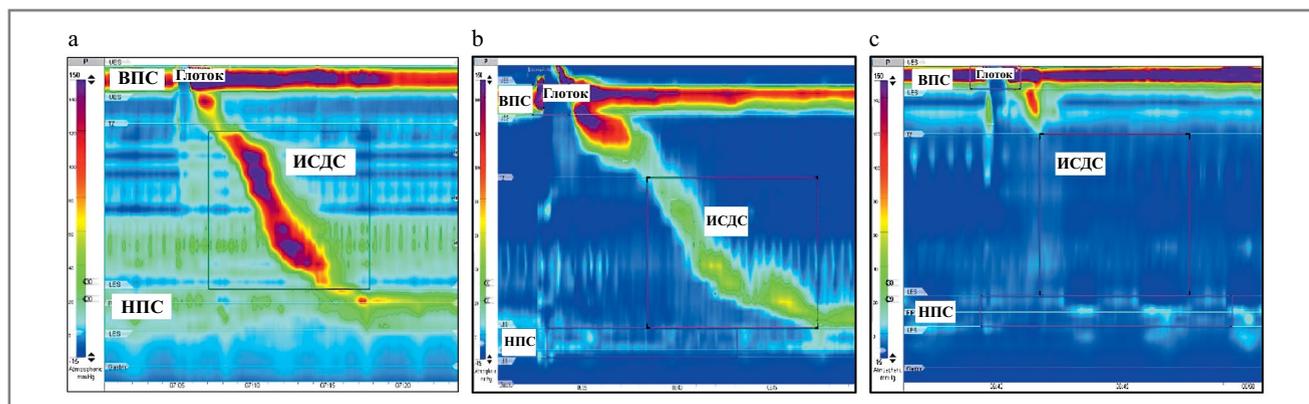


Рис. 7. Манометрия высокого разрешения. Моторика грудного отдела пищевода: *a* – нормальная моторика: ИСДС – 2769 мм рт. ст. × см × с (норма – 450–8000 мм рт. ст. × см × с); *b* – неэффективная моторика: ИСДС – 360 мм рт. ст. × см × с (норма – 450–8000 мм рт. ст. × см × с); *c* – отсутствие сократимости: ИСДС – 0 мм рт. ст. × см × с (норма – 450–8000 мм рт. ст. × см × с).

Примечание. ИСДС – интегральная сократимость дистального сегмента.

Fig. 7. High-resolution manometry. Motility of the thoracic esophagus: *a* – normal motility: DCI – 2769 mmHg × cm × sec (norm 450–8000 mmHg × cm × sec); *b* – ineffective motility: DCI – 360 mmHg × cm × sec (norm 450–8000 mmHg × cm × sec) – weak peristalsis; *c* – absent contractility: DCI – 0 mmHg × cm × sec (norm 450–8000 mmHg × cm × sec).

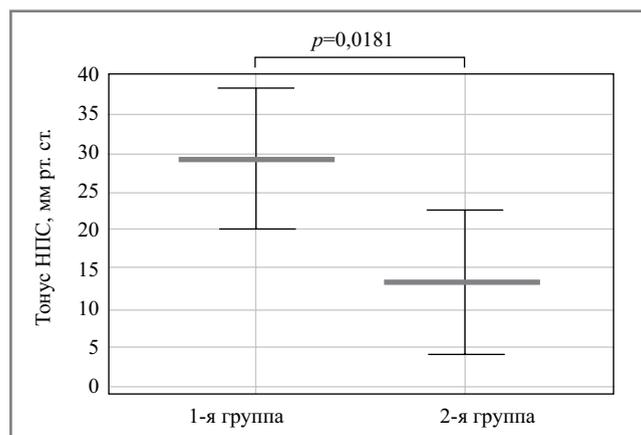


Рис. 8. Сравнительные данные по тону НПС в исследуемых группах.

Fig. 8. Comparative data of the tone of the lower esophageal sphincter in the studied groups.

зывая синергетическое повреждающее воздействие на слизистую оболочку пищевода. При таких смешанных рефлюксах ИПП оказывают клинический эффект не только вследствие подавления собственно кислотопродукции, но и за счет уменьшения общего объема желудочного секрета, что ведет к уменьшению объема рефлюктата [1, 32].

Кроме того, важно отметить, что по результатам респроса 5 пациентов из 2-й группы не имели никаких клинических проявлений, несмотря на недостаточный эффект от ИПП, и только 1 пациент указывал на эпизоды жжения за грудиной. Согласно ряду исследований часть пациентов с ПБ могут демонстрировать слабовыраженную симптоматику или вовсе ее отсутствие, несмотря на более высокий процент времени с $\text{pH} < 4$ в пищеводе [3, 4, 25, 33], что связывают с пониженной чувствительностью рецепторов слизистой оболочки пищевода к рефлюктату [34–38].

Согласно результатам МПВР у 13 из 17 пациентов выявлены нарушения со стороны ПЖП и моторики грудного отдела пищевода. При оценке структуры (наличие или отсутствие признаков ГПОД) и функции (тонус НПС) нарушения

ПЖП выявлены у 6 из 17 пациентов: у 3 отмечены только признаки ГПОД, у 3 – и ГПОД, и гипотония НПС (рис. 6). Расстройства двигательной функции грудного отдела пищевода выявлены у 10 из 17 пациентов: у 6 выявлены признаки неэффективной моторики ($\geq 50\%$ глотков с ослабленной перистальтикой), у 4 обнаружено отсутствие сократимости (100% глотков с неудавшейся перистальтикой); рис. 7. Тонус НПС у пациентов 1-й группы оказался достоверно более высоким (29,18 мм рт. ст., 95% ДИ 20,2046–38,1590) в сравнении с больными, составляющими 2-ю группу (13,33 мм рт. ст., 95% ДИ 4,0729–22,5938); рис. 8.

Наблюдались различные комбинации расстройств со стороны ПЖП и грудного отдела пищевода. Только ГПОД – у 2 пациентов, ГПОД в сочетании с гипотонией НПС – у 1 пациента, только расстройства моторики грудного отдела пищевода – у 7 пациентов, расстройства моторики грудного отдела пищевода в сочетании с ГПОД – у 1 пациента, расстройства моторики грудного отдела пищевода в сочетании с ГПОД и гипотонией НПС – у 2 пациентов.

В ряде научных работ, а также в нашем раннем исследовании показано, что нарушения со стороны ПЖП в виде ГПОД и/или гипотонии НПС, а также расстройства моторики, представленные неэффективной моторикой и отсутствием сократимости, нередко встречаются у пациентов с ПБ и преобладают у них в сравнении с пациентами с неэрозивной рефлюксной болезнью и здоровыми лицами. Достоверных различий с группой эрозивной рефлюксной болезни нами не выявлено [21, 27, 39, 40].

Стоит отметить, что во 2-й группе 2 пациента имели только ГПОД, у 2 отмечались расстройства моторики грудного отдела пищевода и у 2 – расстройства моторики грудного отдела пищевода в сочетании с ГПОД и гипотонией НПС. Таким образом, у этой подгруппы пациентов можно предполагать потенциально более высокий риск прогрессирования ПБ как вследствие комбинации факторов, усугубляющих течение болезни (повышенная экспозиция кислоты в пищеводе, нарушения структуры и функции ПЖП, расстройства моторики грудного отдела пищевода), так и ввиду отсутствия клинических проявлений в условиях неадекватной кислото-супрессии, что может ошибочно трактоваться как полноценный эффект и отсрочивать коррекцию терапии [41].

Заключение

ПБ – это предраковое состояние, обуславливающее повышенный риск развития АКП [2, 11]. На сегодняшний день доказано, что постоянная терапия ИПП способствует редукции кумулятивного риска развития неопластических изменений у пациентов с ПБ [1, 18–20]. Однако, как показало наше исследование, у ряда пациентов с ПБ отмечается недостаточная эффективность ИПП даже в отсутствие клинических симптомов ГЭРБ. Таким образом, у таких пациентов мы предполагаем потенциально более высокий риск прогрессирования ПБ, особенно при наличии нарушений структуры и функций ПЖП и расстройств моторики грудного отдела пищевода. Мы выявили тенденцию к более частой регистрации моторных нарушений в группе с недостаточной эффективностью антисекреторной терапии. По-

мимо этого нами показано, что у пациентов с недостаточным эффектом ИПП отмечается достоверно более низкий тонус НПС, что позволяет рассматривать данный манометрический маркер как потенциальный предиктор субоптимальной эффективности антисекреторной терапии у пациентов с ПБ. Дальнейшее изучение этих аспектов с анализом большего числа пациентов позволит составить протоколы персонализированного ведения больных с ПБ, основанные на данных рН-импедансометрии и МПВР.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Список сокращений

АКП – аденокарцинома пищевода
ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ – доверительный интервал
ИПП – ингибиторы протонной помпы

МПВР – манометрия пищевода высокого разрешения
НПС – нижний пищеводный сфинктер
ПБ – пищевод Баррета
ПЖП – пищеводно-желудочный переход

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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 Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Maev IV, Busarova GA, Andreev DN. *Bolezni pishchevoda.* Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., и др. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив.* 2019;91(8):4-11 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YA, et al. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(8):4-11]. DOI:10.26442/00403660.2019.08.000387
- Cook MB, Thrift AP. Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2021;31(1):1-26. DOI:10.1016/j.giec.2020.08.001
- Mohy-Ud-Din N, Krill TS, Shah AR, et al. Barrett's esophagus: What do we need to know? *Dis Mon.* 2020;66(1):100850. DOI:10.1016/j.disamonth.2019.02.003
- ASGE standards of practice committee; Qumseya B, Sultan S, Bain P, et al; ASGE Standards of Practice Committee Chair. ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2019;90(3):335-59.e2. DOI:10.1016/j.gie.2019.05.012
- Qumseya BJ, Bukannan A, Gendy S, et al. Systematic review and meta-analysis of prevalence and risk factors for Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2019;90(5):707-17.e1. DOI:10.1016/j.gie.2019.05.030
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Ожирение и коморбидность. М., 2016 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. *Ozhirenie i komorbidnost'.* Moscow, 2016 (in Russian)].
- Kara MA, Peters FP, Rosmolen WD, et al. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. *Endoscopy.* 2005;37(10):929-36. DOI:10.1055/s-2005-870433
- Bertani H, Frazzoni M, Dabizzi E, et al. Improved detection of incident dysplasia by probe-based confocal laser endomicroscopy in a Barrett's esophagus surveillance program. *Dig Dis Sci.* 2013;58(1):188-93. DOI:10.1007/s10620-012-2332-z
- Зайратьянц О.В., Маев И.В., Смольяникова В.А., и др. Патологическая анатомия пищевода Баррета. *Архив патологии.* 2011;73(3):21-6 [Zairat'iants OV, Maev IV, Smol'iannikova VA, et al. Pathologic anatomy of Barrett's esophagus. *Arkhiv patologii.* 2011;73(3):21-6 (in Russian)].
- Eusebi LH, Citrota GG, Zagari RM, et al. Global prevalence of Barrett's esophagus and oesophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: a systematic review and metaanalysis. *Gut.* 2021;70(3):456-63. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321365
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., и др. Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(2):4-12 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, et al. Esophageal adenocarcinoma: risk factors and modern screening strategy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(2):4-12 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-2-4-12
- Hur C, Miller M, Kong CY, et al. Trends in esophageal adenocarcinoma incidence and mortality. *Cancer.* 2013;119:1149-58. DOI:10.1002/cncr.27834
- Solaymani-Dodaran M, Logan RF, West J, et al. Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut.* 2004;53(8):1070-4. DOI:10.1136/gut.2003.028076
- Tanțău M, Laszlo M, Tanțău A. Barrett's Esophagus – State of the Art. *Chirurgia (Bucur).* 2018;113(1):46-60. DOI:10.21614/chirurgia.113.1.46
- Krishnamoorthi R, Mohan BP, Jayaraj M, et al. Risk of progression in Barrett's esophagus indefinite for dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2020;91(1):3-10.e3. DOI:10.1016/j.gie.2019.07.037
- Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, et al.; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Gut.* 2014;63(1):7-42. DOI:10.1136/gutjnl-2013-305372
- Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al.; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(1):30-50. DOI:10.1038/ajg.2015.322
- Chen Y, Sun C, Wu Y, et al. Do proton pump inhibitors prevent Barrett's esophagus progression to high-grade dysplasia and esophageal

- adenocarcinoma? An updated meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(9):2681-91. DOI:10.1007/s00432-021-03544-3
21. Маев И.В., Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А., и др. Паттерны эзофагеальной ацидификации и нарушений моторики при заболеваниях пищевода. *Вест. РАМН*. 2020;75(2):96-105 [Maev IV, Barkalova EV, Kucheryavyy YA, et al. Patterns of esophageal acidification and impairment of esophageal motility in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(2):96-105 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1211
 22. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., и др. Возможности pH-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. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(2):76-83 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789276-83
 23. Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А., и др. Клиническое значение функциональных методов исследования у пациентов с пищеводом Барретта. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;1:41-9 [Maev IV, Zairat'yants OV, Kucheryavyy IuA, et al. The importance of esophageal function tests in patients with Barrett's esophagus. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(1):41-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro2020901141
 24. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Пищевод Барретта. М.: ШИКО, 2011 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS. Pishchevod Barreta. Moscow: Shiko, 2011 (in Russian)].
 25. Fass R, Teramoto O, Kurin M, et al. Esophageal Function Abnormalities in Patients With Barrett's Esophagus. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(6):485-92. DOI:10.1097/MCG.0000000000001358
 26. Saito M, Koike T, Nakagawa K, et al. Strong Intra-Esophageal Reflux May Contribute to the Development of Barrett's Adenocarcinoma and Affect the Localization. *Digestion*. 2020;101(6):752-60. DOI:10.1159/000502377
 27. Bazin C, Benezech A, Alessandrini M, et al. Esophageal Motor Disorders Are a Strong and Independant Associated Factor of Barrett's Esophagus. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(2):216-25. DOI:10.5056/jnm17090
 28. Sanagapalli S, Emmanuel A, Leong R, et al. Impaired motility in Barrett's esophagus: A study using high-resolution manometry with physiologic challenge. *Neurogastroenterol Motil*. 2018. DOI:10.1111/nmo.13330
 29. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):767-76. DOI:10.1016/j.cgh.2019.07.015
 30. Kahrilas P, Bredenoord A, Fox M, et al.; International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:160-74. DOI:10.1111/nmo.12477
 31. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Алгоритм ведения пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ. *РМЖ*. 2015;28:1682-3 [Yevsyutina YuV, Trukhmanov AS. Management of refractory GERD patients. *RMJ*. 2015;28:1682-3 (in Russian)].
 32. Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Внутрипищеводная pH-импедансометрия в диагностике ГЭРБ. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;2:4-12 [Kaybysheva VO, Storonova OA, Trukhmanov AS, Ivashkin VT. Intraesophageal pH-impedance measurement in diagnosis of GERD. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;2:4-12 (in Russian)].
 33. Lottrup C, Krarup AL, Gregersen H, et al. Patients with Barrett's esophagus are hypersensitive to acid but hyposensitive to other stimuli compared with healthy controls. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(4). DOI:10.1111/nmo.12992
 34. Trimble KC, Pryde A, Heading RC. Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD. *Gut*. 1995;37:7-12. DOI:10.1136/gut.37.1.7
 35. Brandt MG, Darling GE, Miller L. Symptoms, acid exposure and motility in patients with Barrett's esophagus. *Can J Surg*. 2004;47:47-51.
 36. Grade A, Pulliam G, Johnson C, et al. Reduced chemoreceptor sensitivity in patients with Barrett's esophagus may be related to age and not to the presence of Barrett's epithelium. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:2040-3.
 37. Fletcher J, Gillen D, Wirz A, et al. Barrett's esophagus evokes a quantitatively and qualitatively altered response to both acid and hypertonic solutions. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1480-6. DOI:10.1111/j.1572-0241.2003.07543.x
 38. Weijenborg PW, Smout A, Krishnadath KK, et al. Esophageal sensitivity to acid in patients with Barrett's esophagus is not related to preserved esophageal mucosal integrity. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(7). DOI:10.1111/nmo.13066
 39. Sanagapalli S, Emmanuel A, Leong R, et al. Impaired motility in Barrett's esophagus: A study using high-resolution manometry with physiologic challenge. *Neurogastroenterol Motil*. 2018. DOI:10.1111/nmo.13330
 40. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Манометрия высокого разрешения и новая классификация нарушений моторики пищевода. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):93-100 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. High resolution manometry and new classification of esophageal motility disorders. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(5):93-100 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890593-100
 41. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. *Справочник поликлинического врача*. 2013;7-8:42-4 [Maev IV, Andreev DN, Goncharenko AYU, Dicheva D.T. Proton pump inhibitors as the basis for the treatment of acid-related diseases. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2013;7-8:42-4 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Результаты мультицентрового открытого сравнительного рандомизированного исследования III фазы REM-Chol-III-16 у пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени

В.В. Стельмах^{✉1}, А.А. Коваленко², В.Б. Попова³, Ю.П. Успенский⁴, В.Г. Морозов⁵, Т.Н. Беликова⁶, В.В. Рафальский⁷, Е.А. Антонова⁸

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. С.Н. Голикова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

³ООО «Медицинский центр "Реавита Мед СПб"», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ООО «Медицинская компания "Гепатолог"», Самара, Россия;

⁶ГБУЗ Самарской области «Тольяттинская городская клиническая больница №1», Тольятти, Россия;

⁷ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта», Калининград, Россия;

⁸АО «Современные медицинские технологии», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценка безопасности и эффективности применения препарата Ремаксол® раствор для инфузий по сравнению с S-аденозил-L-метионином в парентеральной лекарственной форме у пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени различной этиологии.

Материалы и методы. В условиях мультицентрового открытого сравнительного исследования 317 пациентов 18–65 лет рандомизированы в 2 группы: пациенты основной группы ($n=168$) получали внутривенно Ремаксол®, раствор для инфузий, 400 мл, пациенты контрольной группы ($n=149$) – Гептрал® 800 мг. Длительность терапии составила 10 дней. Критерием эффективности стала доля пациентов в группе, ответивших на терапию, по динамике лабораторных показателей функционального состояния печени: снижение уровня γ -глутамил-транспептидазы не менее чем на 40% от исходного, и/или щелочной фосфатазы не менее чем на 30% от исходного, и/или общего билирубина не менее чем на 30% от исходного к концу терапевтического курса.

Результаты. Ответили на терапию препаратом Ремаксол® 51% пациентов, препаратом Гептрал® – 44,9% ($p=0,303$), при этом значение нижней границы 95% одностороннего доверительного интервала для разности значений долей ответчиков (-4,01%) превысило заданный протоколом уровень, что позволило считать доказанной гипотезу меньшей эффективности и утверждать, что Ремаксол® в дозировке 400 мл/сут продемонстрировал схожую эффективность с Гептралом в дозировке 800 мг/сут у пациентов с внутрипеченочным холестазом на фоне хронических диффузных заболеваний печени. В обеих группах лечения выявлена сопоставимая положительная динамика по уровням трансаминаз, общего билирубина и выраженности кожного зуда. Статистически значимых межгрупповых различий по частоте нежелательных явлений, имеющих определенную связь с препаратом, не выявлено.

Заключение. Обосновано включение Ремаксола в схему патогенетической терапии пациентов с внутрипеченочным холестазом, нуждающихся в медикаментозной гепатопротекции.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз, гепатопротектор, метионин, Ремаксол, Гептрал, хронические заболевания печени

Для цитирования: Стельмах В.В., Коваленко А.А., Попова В.Б., Успенский Ю.П., Морозов В.Г., Беликова Т.Н., Рафальский В.В., Антонова Е.А. Результаты мультицентрового открытого сравнительного рандомизированного исследования III фазы REM-Chol-III-16 у пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени. Терапевтический архив. 2021;93(12):1470–1476. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201266

ORIGINAL ARTICLE

The results of phase III multicenter open randomized controlled study REM-Chol-III-16 in patients with intrahepatic cholestasis syndrome caused by chronic diffuse liver diseases

Viktoriia V. Stel'makh^{✉1}, Aleksey L. Kovalenko², Veronika B. Popova³, Yury P. Uspenskiy⁴, Viacheslav G. Morozov⁵, Tatiana N. Belikova⁶, Vladimir V. Rafalskiy⁷, Elizaveta A. Antonova⁸

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Стельмах Виктория Валерьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(911)966-81-10; e-mail: lednik-07@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7942-1227

Коваленко Алексей Леонидович – д-р биол. наук, канд. хим. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НКЦТ им. С.Н. Голикова». ORCID: 0000-0003-3695-2671

Попова Вероника Борисовна – канд. мед. наук, ген. дир. ООО «Медицинский центр "Реавита Мед СПб"». ORCID: 0000-0001-8235-5654

Успенский Юрий Павлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ. ORCID: 0000-0001-6434-1267

✉**Viktoriia V. Stel'makh.** E-mail lednik-07@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7942-1227

Aleksey L. Kovalenko. ORCID: 0000-0003-3695-2671

Veronika B. Popova. ORCID: 0000-0001-8235-5654

Yury P. Uspenskiy. ORCID: 0000-0001-6434-1267

¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Golikov Scientific Clinical Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russia;

³Medical center "Reavita Med SPb", Saint Petersburg, Russia;

⁴Saint Petersburg State Paediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁵Medical company "Hepatologist", Samara, Russia;

⁶Togliatti City Clinical Hospital N°1, Togliatti, Russia;

⁷Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

⁸"Modern Medical Technologies" Clinic, St. Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To assess the safety and efficacy of Remaxol[®], solution for infusion, compared with parenteral form of S-adenosyl-L-methionine, in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis syndrome accompanying chronic diffuse liver diseases of various etiology.

Materials and methods. In a multicenter open-label comparative study of the safety and efficacy of Remaxol[®] (inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid) 317 patients aged 18 to 65 years were randomized into 2 groups: patients of the experimental group ($n=168$) received intravenous Remaxol[®], solution for infusion, 400 ml, and patients of the control group ($n=149$) – Heptral[®] (S-adenosyl-L-methionine) 800 mg. The duration of treatment was 10 days. The primary efficacy endpoint was the proportion of patients who responded to therapy, as demonstrated by dynamics of laboratory parameters of liver functional status: decrease in gamma glutamyl transpeptidase level by $\geq 40\%$, and/or alkaline phosphatase level by $\geq 30\%$, and/or decrease total bilirubin level by $\geq 30\%$ from baseline by the end of the treatment course.

Results. The proportion of responders was 51% in the Remaxol[®] group vs. 44.9% in the Heptral[®] group ($p=0.303$); the lower limit of the one-sided 95% confidence interval for the difference in the proportions of responders was -4.01% , which exceeds the non-inferiority margin pre-defined by the study protocol, thus, the non-inferiority hypothesis was proven, i.e. Remaxol at a dose of 400 ml/day demonstrates similar efficacy to Heptral at a dose of 800 mg/day in patients with intrahepatic cholestasis syndrome associated with chronic diffuse liver diseases. Similar positive trends in the levels of transaminases, total bilirubin and the severity of pruritus were revealed in both treatment groups. We did not reveal statistically significant between-group differences in the frequency of adverse events definitely related to the study treatment.

Conclusion. Administration of Remaxol[®] as a part of the pathogenetic therapy of patients with intrahepatic cholestasis syndrome who need hepatoprotection is justified.

Keywords: intrahepatic cholestasis, hepatoprotector, methionine, Remaxol, Heptral, chronic liver disease

For citation: Stel'makh VV, Kovalenko AL, Popova VB, Uspenskiy YuP, Morozov VG, Belikova TN, Rafalskiy VV, Antonova EA. The results of phase III multicenter open randomized controlled study REM-Chol-III-16 in patients with intrahepatic cholestasis syndrome caused by chronic diffuse liver diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021;93(12):1470–1476. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201266

Введение

Синдром внутрипеченочного холестаза (ВПХ) встречается все чаще в связи с увеличением распространенности хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП), индуцированных алкоголем, вирусами, лекарственными средствами, нарушениями обмена веществ [1]. С синдромом ВПХ связывают нарушение синтеза, секреции и оттока желчи, возникающих под воздействием генетических, аутоиммунных, инфекционных, метаболических, токсических, лекарственных и других факторов, нарушающих работу мембранных транспортеров [2, 3]. В зависимости от этиологии ХДЗП, синдром ВПХ диагностируется с разной частотой: от 78,1% у больных с лекарственными поражениями до 17,9% у пациентов с метаболическими поражениями печени [3]. У ряда пациентов симптомами ВПХ (кожный зуд различной выраженности, желтуха) становятся ведущими, приводя к ухудшению течения заболевания печени и снижению эффективности применения этиотропных препаратов [4].

К наиболее чувствительным показателям лабораторной диагностики холестатического синдрома относятся повышение уровня γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ), в ряде случаев отмечаются увеличение концентрации общего и конъюгированного билирубина, изменение липидного спектра сыворотки крови [1]. Лечение синдрома ВПХ должно включать в себя воздействие не только на этиологический фактор, но и на

основные патогенетические механизмы с целью восстановления нарушенного транспорта желчи от базолатеральной мембраны гепатоцита до кишечника и купирования симптомов заболевания [5–8].

Невысокая эффективность существующей этиотропной и патогенетической терапии ХДЗП, сопровождающегося синдромом ВПХ, диктует необходимость ее оптимизации. Одним из перспективных патогенетических подходов является использование сукцинатсодержащих препаратов, улучшающих функцию митохондриальных мембран и окислительное фосфорилирование, снижающих выраженность тканевой гипоксии и нарушений клеточного обмена и оказывающих гепатотропное действие [9, 10].

Согласно опубликованным данным, клинические эффекты Ремаксола (ООО «НТФФ "Полисан"», Санкт-Петербург) при ХДЗП различной этиологии превосходят эффекты традиционно используемых препаратов, способствуя восстановлению функционального состояния печени, нормализации липидного и пигментного обмена, повышению качества жизни пациентов [9, 11–13]. Благодаря входящим в состав Ремаксола компонентам, являющимся естественными метаболитами организма (янтарная кислота, инозин, никотинамид, метионин), препарат оказывает гепатотропное действие, оптимизируя утилизацию кислорода на клеточном уровне, стимулируя синтез эндогенного адеметионина, повышая показатели системы глутатиона, усиливая регенеративные процессы в печени

Морозов Вячеслав Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., дир. ООО «МК "Гепатолог"». ORCID: 0000-0002-4451-7891

Беликова Татьяна Николаевна – зам. глав. врача ГБУЗ СО ТКБ №1. ORCID: 0000-0002-8662-9373

Рафальский Владимир Витальевич – д-р мед. наук, проф., дир. Центра клинических исследований ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта». ORCID: 0000-0002-2503-9580

Антонова Елизавета Андреевна – врач-терапевт, клинический фармаколог АО «Современные медицинские технологии». ORCID: 0000-0002-5455-299X

Viacheslav G. Morozov. ORCID: 0000-0002-4451-7891

Tatiana N. Belikova. ORCID: 0000-0002-8662-9373

Vladimir V. Rafalskiy. ORCID: 0000-0002-2503-9580

Elizaveta A. Antonova. ORCID: 0000-0002-5455-299X

[11, 14, 15]. Препарат Ремаксол[®], раствор, для инфузий применяется при нарушениях функции печени вследствие острого и хронического ее повреждения (токсические, алкогольные, лекарственные гепатиты), а также в комплексном лечении вирусных гепатитов (дополнительно к этиотропной терапии).

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности и безопасности применения препарата Ремаксол[®] раствор для инфузий, по сравнению с S-аденозил-L-метионином в парентеральной лекарственной форме для лечения пациентов с синдромом ВПХ при ХДЗП.

Материалы и методы

Мультицентровое открытое сравнительное контролируемое рандомизированное исследование безопасности и эффективности препарата Ремаксол[®] (раствор для инфузий) у пациентов с синдромом ВПХ при ХДЗП различной этиологии (REM-Chol-III-16) III фазы одобрено Минздравом России 03.04.2017 (разрешение №184) и проведено на базе 27 исследовательских центров. В исследование включались больные с ХДЗП, сопровождающимся синдромом ВПХ, в возрасте от 18 до 65 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и соответствующие основным критериям включения:

- 1) диагноз ХДЗП с синдромом ВПХ (алкогольная болезнь печени, токсическое поражение печени, фиброз печени, склероз печени, жировая дегенерация печени, хронический вирусный гепатит В, С либо другой хронический вирусный гепатит);
- 2) ГГТП ≥ 3 значений верхней границы нормы (ВГН) и/или ЩФ $\geq 1,5$ ВГН;
- 3) согласие ограничить употребление алкоголя или полное воздержание от него на период проведения исследования.

В исследование не включались пациенты с сопутствующими соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации, женщины в период беременности и лактации, а также лица, имеющие хотя бы один из следующих критериев не включения: цирротическая стадия ХДЗП; гипербилирубинемия выше 100 мкмоль/л; аланинаминотрансфераза (АЛТ) и/или аспаргатаминотрансфераза (АСТ) > 10 ВГН; антинуCLEARные и/или антимиТОХОНДРИАЛЬНЫЕ антитела в диагностическом титре; анамнестические сведения о хронической болезни почек С4–С5 и/или скорость клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин; подагра, с необходимостью назначения лекарственных средств, снижающих уровень мочевой кислоты; гиперчувствительность к любому компоненту и/или непереносимость любого компонента исследуемого препарата/препарата сравнения.

Исследование проводилось под контролем Совета по этике при Минздраве России в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.), и действующими в Российской Федерации нормативными документами. Исследование носило сравнительный характер и проводилось в параллельных группах. Рандомизация осуществлялась методом конвертов в соотношении 1:1, использован метод блоковой рандомизации с фиксированным размером блока в каждом исследовательском центре. Участники исследования получали либо исследуемый препарат Ремаксол[®] раствор для инфузий 400 мл, либо препарат сравнения Гептрал[®] (S-аденозил-L-метионин в парентеральной лекарственной форме, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения) 800 мг. Исследование состояло из пе-

риода скрининга (20 дней), периода терапии (10 дней) и периода наблюдения (4 нед после окончания терапии). Введение препаратов осуществлялось в исследовательских центрах под контролем врача-исследователя.

Всем пациентам проводились лабораторные тесты, необходимые для верификации этиологии заболевания, а также для проверки критериев не включения (поверхностный антиген вируса гепатита В – HBsAg, анти-HCV, железо сыворотки крови, церулоплазмин, антинуCLEARные, антимиТОХОНДРИАЛЬНЫЕ антитела и др.), оценивалась выраженность кожного зуда по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в баллах от 0 до 10, в динамике регистрировались показатели витальных функций, биохимического анализа крови (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, креатинин, общий билирубин, прямой билирубин, альбумин, мочевая кислота, общий холестерин, триглицериды), клинического анализа крови, общего анализа мочи, ЭКГ, ультразвуковые исследования органов брюшной полости.

Первичным критерием оценки эффективности была доля пациентов, ответивших на терапию, по лабораторным показателям функционального состояния печени: снижение уровня ГГТП не менее чем на 40% от исходного, и/или снижение уровня ЩФ не менее чем на 30% от исходного, и/или снижение уровня общего билирубина не менее чем на 30% от исходного к концу терапевтического курса. Вторичными критериями оценки эффективности были динамика лабораторных показателей (АЛТ, АСТ, общего билирубина, общего холестерина, триглицеридов), а также динамика выраженности кожного зуда по результатам ВАШ по сравнению с исходными показателями и/или между визитами терапии. Оценку безопасности проводили на основании регистрации нежелательных явлений (НЯ), анализа клинически значимых изменений лабораторных показателей, данных физического обследования, инструментальных методов диагностики, предусмотренных протоколом исследования.

Статистический анализ. Проверка на соответствие нормальному закону распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае соответствия нормальному распределению для сравнения значений количественных показателей, полученных в конце терапевтического курса, использован t-критерий Стьюдента для зависимых выборок, а сравнение значений количественных показателей между группами в рамках одного визита проведено с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для оценки динамики количественных показателей между визитами терапии в рамках одной группы использован критерий Фридмана либо дисперсионный анализ для повторных измерений. Для качественных переменных сравнение частот между группами проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона или, если применимо, с помощью точного критерия Фишера. Для тестирования гипотезы «не меньшей эффективности» тестового препарата по сравнению с препаратом сравнения при уровне значимости 5% для обеспечения мощности 80% размер выборки рассчитан для первичного критерия эффективности с учетом параллельного дизайна, схемы рандомизации 1:1, принятой границы не меньшей эффективности 5% и составил 316 пациентов. Для доказательства гипотезы «не меньшей эффективности» исследуемого препарата было необходимо, чтобы нижняя граница 95% одностороннего доверительного интервала (ДИ) для разности значений пропорций первичного критерия эффективности была выше рассчитанной границы -19%. Уровень статистической значимости принят равным 0,05.

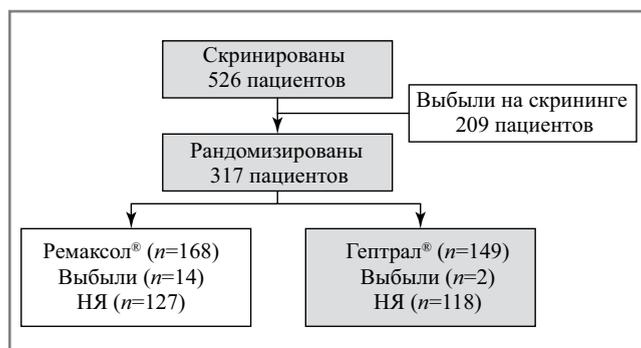


Рис. 1. Блок-схема распределения пациентов в клиническом исследовании.

Fig. 1. Block diagram of patient distribution in a clinical trial.

Результаты

Пациенты исследования ($n=317$) были случайным образом распределены в одну из двух групп: в группу терапии препаратом Ремаксол® ($n=168$) либо в группу терапии препаратом Гептрал® ($n=149$); **рис. 1**. Приверженность лечению составила 100%.

Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по основным исходным параметрам (**табл. 1**). Результаты оценки лабораторных тестов, применяемых для верификации этиологии заболевания, не выявили межгрупповых статистически значимых различий. Хронический гепатит на фоне употребления алкоголя выявлен у 36 (24,16%) пациентов, получавших Гептрал®, и у 49 (29,17%) пациентов, получавших Ремаксол® ($p=0,316$).

Результаты оценки первичного критерия эффективности. Доли пациентов, ответивших на терапию, были сопоставимы в группах терапии как в отдельности для показателей ГГТП, ЩФ и общего билирубина, так и для достижения пациентами любого из этих показателей (**табл. 2**). При оценке не меньшей эффективности нижняя граница 95% одностороннего ДИ для разности значений пропорций первичного критерия эффективности составила -4,01%, это превышает заданный уровень -19%, что свидетельствует о не меньшей эффективности препарата Ремаксол® в сравнении с препаратом Гептрал® в отношении динамики лабораторных показателей функции печени при синдроме ВПХ.

Результаты оценки вторичных критериев эффективности представлены в **табл. 3**. В группе терапии препаратом Ремаксол® снижение уровня общего билирубина было более существенным как на 11-й день – на 32,5%, так и на 38-й день – на 28,1%, в то время как в группе Гептрала – на 24,3 и 14,2% соответственно. Степень снижения уровня ГГТП в группах лечения препаратами Гептрал® и Ремаксол® составила на 11-й день 18,9 и 19,6%, на 38-й – 12,9 и 21,1% соответственно.

Дополнительный анализ данных показал, что в обеих группах исследования у пациентов с исходно повышенным уровнем ГГТП, который выявлен у 98,6% пациентов, получавших Гептрал®, и у 99,3% пациентов, получавших Ремаксол®, зарегистрирована значимая по сравнению с данными на скрининге степень снижения этого показателя после окончания курса терапии (18,9 и 19,6%) в группах лечения препаратами Гептрал® и Ремаксол® соответственно. При этом в группе Ремаксол® наблюдался более устойчивый антихолестатический эффект: степень снижения этого показателя составила 21,1%, в то время как в груп-

Таблица 1. Демографические и антропометрические показатели исследуемых больных

Table 1. Demographic and anthropometric indicators of the studied patients

	Гептрал® ($n=149$)	Ремаксол® ($n=168$)	<i>p</i>
Возраст, лет*	48,03 [46,25, 49,8]	50,22 [48,54, 51,91]	0,087
Масса тела, кг*	80,24 [77,79, 82,69]	79,77 [77,49, 82,05]	0,900
Индекс массы тела, кг/м ² *	30,08 [26,43, 33,74]	27,68 [27,01, 28,36]	0,340
Мужской пол	49 (33%)	67 (40%)	0,202

*Данные представлены в формате: среднее [95% ДИ].

Таблица 2. Доля пациентов, ответивших на терапию, в группах лечения

Table 2. Proportion of patients who responded to therapy in treatment groups

	Гептрал® ($n=147$), абс. (%)	Ремаксол® ($n=157$), абс. (%)	<i>p</i>
Снижение уровня ГГТП \geq 40%	51 (34,7)	63 (40,1)	0,345
Снижение уровня ЩФ \geq 30%	24 (16,3)	40 (25,5)	0,067
Снижение уровня общего билирубина \geq 30%	31 (21,1)	39 (24,8)	0,496
Снижение уровня ГГТП \geq 40%, или ЩФ \geq 30%, или общего билирубина \geq 30%	66 (44,9)	80 (51,0)	0,303

пе Гептрала степень снижения этого показателя несколько уменьшилась (до 12,9%).

При оценке выраженности кожного зуда наблюдалась положительная динамика в виде статистически значимых различий между исходными показателями ВАШ на скрининге и последующих визитах исследования в обеих группах терапии; межгрупповые различия отсутствовали (**табл. 4**).

Оценка безопасности применяемой терапии проводилась у 317 пациентов. Статистически значимых межгрупповых различий по количеству и серьезности зарегистрированных НЯ не обнаружено (**табл. 5**), что свидетельствует об отсутствии существенных различий профилей безопасности исследуемых препаратов.

Обсуждение

Основным результатом проведенного мультицентрового рандомизированного сравнительного клинического исследования является доказательство не меньшей эффективности препарата Ремаксол® (400 мл 1 раз в день на протяжении 10 дней) по сравнению с препаратом Гептрал® (800 мг 1 раз в день на протяжении 10 дней) в отношении клинических и лабораторных проявлений синдрома ВПХ при ХДЗП. Оба препарата способствовали достижению клинического ответа на терапию, что определялось как снижение уровня ГГТП не менее чем на 40% от исходного,

Таблица 3. Динамика основных биохимических показателей крови в исследуемых группах**Table 3. Dynamics of the main biochemical parameters of blood in the studied groups**

Показатель	Группа	Скрининг	1-й день	6-й день	11-й день	38-й день	p*
ГГТП, ЕД/л	Гептрал®	335,18 [292,81, 377,56]	305,01 [261,67, 348,34]	278,73 [237,16, 320,3]	239,73 [204,6, 274,86]	257,46 [218,01,296,9]	<0,001
	Ремаксол®	360,35 [308,53, 412,17]	332,23 [283,92, 380,53]	277,45 [231,5, 323,41]	263,64 [218,16,309,11]	259,12 [209,65,308,6]	<0,001
ЩФ, ЕД/л	Гептрал®	146,6 [127,39, 165,81]	141,38 [123,62, 159,14]	134,56 [117,61,151,52]	132,89 [114,19,151,58]	133,47 [115,46,151,49]	<0,001
	Ремаксол®	158,14 [134,62, 181,66]	148,2 [125,31, 171,1]	146,39 [121,37,171,42]	140,74 [112,72,168,77]	146,36 [116,87,175,85]	<0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	Гептрал®	12,56 [10,89, 14,23]	11,74 [10,18, 13,30]	11,93 [10,55, 13,31]	10,64 [9,15, 12,13]	13,13 [9,68, 16,58]	0,012
	Ремаксол®	14,56 [14,03, 15,09]	13,68 [12,14, 15,22]	11,96 [10,68, 13,24]	11,69 [10,50, 12,88]	13,14 [12,04, 14,5]	<0,001
АЛТ, ЕД/л	Гептрал®	75,56 [65,6, 85,52]	67,98 [58,77, 77,19]	67,74 [57,96, 77,53]	64,38 [54,76, 74]	65,61 [51,97, 79,26]	0,001
	Ремаксол®	76,88 [68,32, 85,44]	71,08 [62,38, 79,78]	63,83 [55,51, 72,15]	65,7 [57,06, 74,35]	59,91 [51,28, 68,54]	<0,001
АСТ, ЕД/л	Гептрал®	66,73 [57,75, 75,7]	62,34 [53,09, 71,59]	60,89 [52,33, 69,45]	55,6 [48,08, 63,12]	64,16 [49,32, 78,99]	0,064
	Ремаксол®	66,55 [59,58, 73,52]	68,81 [59,98, 77,63]	54,93 [48,65, 61,22]	54,58 [47,96, 61,19]	53,3 [45,99, 60,62]	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	Гептрал®	5,52 [5,3, 5,74]	5,49 [5,28, 5,7]	5,49 [5,28, 5,7]	5,3 [5,1, 5,5]	5,53 [5,32, 5,75]	0,011
	Ремаксол®	5,43 [5,21, 5,66]	5,35 [5,11, 5,59]	5,46 [5,26, 5,66]	5,34 [5,13, 5,54]	5,58 [5,33, 5,83]	0,239

Примечание. Данные представлены в формате: среднее [95% ДИ].

*Тест Фридмана/ANOVA для повторных измерений, непосредственно после окончания курса введения препаратов по сравнению с показателем на скрининге и на 1-й день.

Таблица 4. Результаты оценки выраженности кожного зуда по ВАШ**Table 4. The results of assessing the severity of itching according to visual analogue scale**

Показатель	Группа	Скрининг	1-й день	6-й день	11-й день	38-й день
Выраженность кожного зуда по ВАШ	Гептрал®	1,7±2,26	1,33±1,98*	0,95±1,79*	0,98±1,96*	1,08±2,08*
	Ремаксол®	1,64±2,29	1,51±2,24	0,83±1,68*	0,52±1,3*	0,59±1,38*

*p<0,001 (тест Стьюдента для повторных измерений).

Таблица 5. Частота НЯ у исследуемых больных**Table 5. The frequency of adverse events in the studied patients**

Показатель	Гептрал®	Ремаксол®	p
Число зарегистрированных НЯ (процент от общего количества)	118 (48,16%)	127 (51,84%)	0,609 (биномиальный критерий)
Число серьезных НЯ (процент от количества НЯ по группе)	1 (0,85%)	0 (0%)	0,482
<i>Связь с исследуемым препаратом</i>			
Не связано	31 (26,3%)	23 (18,1%)	
Связь условная	14 (11,9%)	10 (7,9%)	
Связь сомнительна	15 (12,7%)	20 (15,8%)	
Связь возможна	33 (28%)	60 (47,2%)	0,017
Вероятно, связано	17 (14,4%)	8 (6,3%)	
Определенно связано	8 (6,8%)	6 (4,7%)	

и/или снижение уровня ЩФ не менее чем на 30% от исходного, и/или снижение уровня общего билирубина не менее чем на 30% от исходного к концу терапевтического курса по сравнению с исходными данными или между визитами у значительного числа пациентов (51% в группе Ремаксолла и 45% в группе Гептрала). Анализ вторичных показателей эффективности выявил схожую в обеих исследуемых группах позитивную динамику по сравнению с исходными показателями по 3 из 4 вторичных критериев: динамики показателей трансаминаз, общего билирубина и выраженности кожного зуда по сумме баллов ВАШ, что свидетельствует о сопоставимой эффективности сравниваемых препаратов. Наряду с этим установлено отсутствие существенных различий профилей безопасности у исследуемых больных.

Ранее продемонстрировано, что при ХДЗП любой этиологии наблюдается снижение продукции адеметионина, сопровождающееся сокращением содержания фосфолипидов в гепатоцеллюлярных мембранах, падением активности белков-переносчиков, что нарушает текучесть мембран и транспорт компонентов желчи, уменьшением клеточных запасов тиолов и сульфатов, которые обладают детоксикационным и антиоксидантным эффектом, их дефицит в конечном итоге способствует развитию цитолиза гепатоцитов при холестазах любого генеза [16, 17]. Клинические преимущества применения S-адеметионина, такие как устранение кожного зуда, улучшение биохимических показателей функции печени у пациентов с ВПХ, показаны в условиях рандомизированных клинических исследований и успешно используются на практике [8]. Таким образом, продемонстрированная в результате проведенного исследования не меньшая эффективность препарата Ремаксол® в сравнении с оригинальным препаратом Гептрал®, содержащим S-адеметионин, служит основанием для того, чтобы рекомендовать его применение при ВПХ у пациентов с ХДЗП различной этиологии.

Ограничением проведенного исследования является открытый дизайн, что связано с невозможностью маскировки препаратов, имеющих различные формы выпуска. Тем не менее важно отметить, что в качестве критериев эффективности приняты лабораторные показатели, оценка которых не является субъективной и мало подвержена влиянию расщепления пациента и исследователя.

Заключение

Результаты, полученные при проведении многоцентрового сравнительного рандомизированного исследования III фазы, свидетельствуют о положительном эффекте терапии препаратом Ремаксол® на показатели функционального состояния печени у пациентов с синдромом ВПХ при ХДЗП различной этиологии, установлены выраженный гепатотропный и антихолестатический эффекты. При сопоставимом профиле безопасности эффективность препарата

Ремаксол® в дозировке 400 мг/сут не уступает препарату Гептрал® в дозировке 800 мг/сут, а по некоторым исследованным параметрам имеет перед ним преимущество. Это делает обоснованным включение Ремаксолла в число препаратов, обеспечивающих комплексный патогенетический подход при лечении пациентов с синдромом ВПХ различной этиологии, нуждающихся в эффективной медикаментозной гепатопротекции.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Благодарности. Авторы выражают благодарность коллективам Е.Л. Беляевой (СПб ГБУЗ «Городская больница №26»), А.Н. Галустян (ООО «БиоЭж»), Ч.С. Павловой (ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), О.И. Тарасовой (ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»), А.В. Фроловой (Ассоциация «Региональный медицинский центр "Открытая медицина"»), М.В. Маевской (ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Н.И. Гейвандовой (ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России), К.А. Захаровой (ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность»), Е.В. Бородулиной (ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН), С.А. Родыгиной (СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №43»), С.П. Троцюк (ООО «Астарта»), А.П. Жарковой (ООО «Медэксперт плюс»), В.В. Горбаковой (ООО «Клиника профессора Горбакова»), О.Е. Кроповой (ФГБУ «Поликлиника №5» Управления делами Президента РФ), Ю.А. Пройдисвет (ООО «Экс севен клиникал ресеч»), О.В. Заварзиной (ГАУЗ «Энгельсская городская клиническая больница №1»), М.В. Дворкиной (БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер»), А.С. Соломагиной (ООО «Семейная поликлиника №4»), И.В. Балабану (ООО «Аврора»), С.В. Теплых (ООО «Профессорская клиника»), О.Б. Ершовой (ООО «Центр медицинских консультаций и исследований "Практика"»).

Источник финансирования. Исследование проведено при финансовой поддержке ООО «НТФФ «Полисан». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by the LLO Polysan. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаргатаминотрансфераза
ВАШ – визуальная аналоговая шкала
ВГН – верхняя граница нормы
ВПХ – внутрипеченочный холестаз

ГТП – γ-глутамилтранспептидаза
ДИ – доверительный интервал
НЯ – нежелательное явление
ХДЗП – хронические диффузные заболевания печени
ЩФ – щелочная фосфатаза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению холестаза. М., 2013 [Ivashkin VT, Shirokova EN, Maevskaya MV, et al. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu kholestaza*. Moscow, 2013 (in Russian)].
2. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2005 [Podymova SD. *Bolezni pecheni*. Moscow: Medicina, 2005 (in Russian)].
3. Голованова Е.В., Петраков А.В., Носкова К.К. Внутривнутрипеченочный холестаз при хронических заболеваниях печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;2:58-67 [Golovanova EV, Petrakov AV, Noskova KK. Intrahepatic cholestasis in chronic liver diseases. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2011; 2: 58-67 (in Russian)].
4. Мишушкин О.Н. Лечение основных проявлений болезней печени. *Клиническая фармакология и терапия*. 1996;1:4-8 [Minushkin ON. Treatment of the main manifestations of liver disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 1996;1:4-8 (in Russian)].
5. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Фоминых Ю.А. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с гастроэнтерологическими кластерами метаболического синдрома, ассоциированными с явлениями холестаза. *Медицина: теория и практика*. 2018;3(1):96-7 [Uspensky YuP., Baryshnikova NV, Fominykh YuA. Experience of using ursodeoxycholic acid in patients with gastroenterological clusters of metabolic syndrome associated with cholestasis. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2018;3(1):96-7 (in Russian)]
6. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 10th Blackwell Sci. Publications. Oxford, 1997; p. 217-38.
7. Almasio P, Bortolini M, Pagliaro L, Coltorti M. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis. *Drugs*. 1990;40(3):111-23. DOI:10.2165/00003495-199000403-00011
8. Frezza M. A meta-analysis of therapeutic trials with ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis. *Ann Ital Med Interna Organo Uff Della Soc Ital Med Interna*. 1993;8:48-51.
9. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С., и др. Гепатопротективная активность ремаксола при хронических поражениях печени. *Клиническая медицина*. 2010;1(88):62-6 [Sologub TV, Goryacheva LG, Sukhanov DS, et al. Hepatoprotective activity of Remaxol in chronic liver damage. *Klinicheskaya meditsina*. 2010;1(88):62-6 (in Russian)].
10. Стельмах В.В., Козлов В.К., Иванова В.Ф., Самусенко И.А. Эффективность инфузионного гепатопротекторного препарата Ремаксол в патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов на цирротической стадии. *Терапевтический архив*. 2015;87(8):67-72 [Stelmakh VV, Kozlov VK, Ivanova VF, Samusenko IA. The efficacy of the hepatoprotective infusion drug Remaxol in the pathogenetic therapy of chronic viral hepatitis at the cirrhotic stage. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(8):67-72 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201587867-72
11. Стельмах В.В., Некрасова А.С., Козлов В.К., и др. Эффективность комбинированной терапии сукцинат содержащими лекарственными препаратами неалкогольной жировой болезни печени. *Клиническая медицина* 2016;11(94):836-42 [Stelmakh VV, Nekrasova AS, Kozlov VK, et al. Efficiency of combination therapy with succinate containing medicinal products of non-alcoholic fatty liver disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2016;11(94):836-42 (in Russian)]. DOI:10.18821/0023-2149-2016-94-11-836-842
12. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. *Архив внутренней медицины*. 2016;6(2):16-21 [Ilchenko LYu, Okovityy SV. Remaxol: mechanisms of action and application in clinical practice. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2016;6(2):16-21 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21
13. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., Шульдяков А.А. Применение Ремаксола в качестве гепатопротектора при длительной психофармакотерапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):43-6 [Filippova NV, Barylnik YuB, Shuldyakov AA. The use of Remaxol as a hepatoprotector in long-term psychopharmacotherapy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4):43-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201911901143
14. Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Суханов Д.С., и др. Ремаксол – препарат для восстановления системы антиоксидантной защиты при поражении печени циклофосфаном в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011;1(74):32-5 [Kovalenko AL, Petrov AYu, Sukhanov DS, et al. Remaxol is a drug for restoring the antioxidant defense system in case of liver damage by cyclophosphamide in experiment. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2011;1(74):32-5 (in Russian)]. DOI:10.30906/0869-2092-2011-74-1-32-35
15. Суханов Д.С., Петров А.Ю., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. Индукция S-аденозил-L-метионина в гепатоцитах при фармакотерапии токсических и лекарственных поражений печени в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011;74(1):32-5 [Sukhanov DS, Petrov AYu, Kovalenko AL, Romantsov MG. Induction of S-adenosyl-L-methionine in hepatocytes during pharmacotherapy of toxic and drug-induced liver lesions in experiment. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2011;74(1):32-5 (in Russian)]. DOI:10.30906/0869-2092-2011-74-10-34-38
16. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. Внутривнутрипеченочный холестаз: от патогенеза до лечения. *Практикующий врач*. 1998;13:20. [Yakovenko EP, Grigoriev PYa, Agafonova NA, Yakovenko AV. Intrahepatic cholestasis: from pathogenesis to treatment. *Praktikuyushchiy vrach*. 1998;13:20 (in Russian)].
17. Bogert PT, LaRusso NF. Cholangiocyte biology. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23(3):299-305. DOI:10.1097/MOG.0b013e3280b079fb

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Оценка терапевтической эффективности различных препаратов урсодезоксихолиевой кислоты в лечении билиарного сладжа

А.Р. Исанбаева[✉], Г.М. Сахаутдинова

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

Аннотация

Обоснование. Билиарный сладж (БС) относится к предкаменной стадии желчнокаменной болезни. Своевременно начатая терапия этого состояния препаратами урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) помогает предотвратить прогрессирование болезни. Однако не все препараты, применяемые на практике, имеют равную эффективность в купировании клинических проявлений, разрешении сладжа по результатам УЗИ и переносимости.

Цель. Оценить терапевтическую эффективность препарата Урсофальк в сравнении с другими препаратами УДХК, применяемыми для лечения БС.

Материалы и методы. Обследованы 105 человек с выявленными во время УЗИ разными типами БС. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от принимаемого препарата УДХК. У больных оценены динамика клинических проявлений с помощью анкетирования, а также динамика ультразвуковой картины на фоне приема УДХК.

Результаты. Статистический анализ показал, что Урсофальк достоверно лучше купирует билиарную боль ($p=0,025$) и билиарную диспепсию ($p=0,039$), регресс боли происходит быстрее ($p=0,01$) – за 21 день. Также препарат имеет лучшую переносимость в 94,34% случаев по сравнению с другими препаратами – 67,31% ($p=0,017$). Урсофальк оказывает большее влияние на регресс БС по результатам УЗИ через 3 мес ($p=0,022$) и 6 мес ($p=0,016$).

Заключение. Исследуемый нами препарат продемонстрировал высокую эффективность в отношении пациентов с БС, при этом отмечались минимальные побочные эффекты, что обуславливало лучшую переносимость терапии.

Ключевые слова: билиарный сладж, билиарная боль, билиарная диспепсия, урсодезоксихолиевая кислота

Для цитирования: Исанбаева А.Р., Сахаутдинова Г.М. Оценка терапевтической эффективности различных препаратов урсодезоксихолиевой кислоты в лечении билиарного сладжа. Терапевтический архив. 2021;93(12):1477–1481. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201250

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of therapeutic efficiency of various drugs of ursodeoxycholic acid in the treatment of biliary sludge

Albina R. Isanbaeva[✉], Giulnar M. Sakhautdinova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Background. Biliary sludge (BS) refers to the pre-stone stage of gallstone disease. Timely treatment of this condition with ursodeoxycholic acid (UDCA) drugs helps prevent the progression of the disease. However, not all drugs used in practice are equally effective in relieving clinical manifestations, resolving sludge according to ultrasound results and tolerance.

Aim. To evaluate the therapeutic efficacy of the drug Ursofalk in comparison with other UDCA drugs used for the treatment of BS.

Materials and methods. We examined 105 people with different types of BS identified during ultrasound examination (US); they were divided into 2 groups depending on the UDCA drug taken. In patients, the dynamics of clinical manifestations was assessed using a questionnaire, as well as the dynamics of the ultrasound picture while taking UDCA.

Results. Statistical analysis showed that Ursofalk significantly better relieves biliary pain ($p=0.025$) and biliary dyspepsia ($p=0.039$), pain regression occurs faster ($p=0.01$) – in 21 days. It also has a better tolerance in 94.34% of cases compared to other drugs – 67.31% ($p=0.017$). Ursofalk has a greater effect on the regression of BS according to ultrasound results after 3 months ($p=0.022$) and 6 months ($p=0.016$).

Conclusion. The drug studied by us demonstrated high efficiency in relation to patients with BS, while there were minimal side effects, which led to a better tolerability of therapy.

Keywords: biliary sludge, ursodeoxycholic acid, biliary pain, biliary dyspepsia

For citation: Isanbaeva AR, Sakhautdinova GM. Evaluation of therapeutic efficiency of various drugs of ursodeoxycholic acid in the treatment of biliary sludge. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021;93(12):1477–1481. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201250

Введение

Билиарный сладж – БС (от лат. biliaris – «желчный» и англ. sludge – «грязь, тина, ледяная каша, ил, взвесь») – это любая низкоэзогенная неоднородность желчи без акустической тени, возникающая в желчевыводящих путях и желчном пузыре, обнаруживаемая при УЗИ. Морфологическим субстратом является скопление кристаллов холесте-

рина, пигментных кристаллов и солей кальция в одном образовании. Большинство авторов считают, что билиарный сладж (БС) является одной из ступеней желчнокаменной болезни (ЖКБ) и относят его к начальной или предкаменной стадии заболевания [1]. Однако он может встречаться на любой стадии ЖКБ, от функциональных нарушений до возникновения холелитиаза.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Исанбаева Альбина Ринатовна – студентка 6-го курса лечебного фак-та. Тел.: +7(987)487-71-37; e-mail: albina.isanbaeva999@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3616-482X

Сахаутдинова Гюльнар Муратовна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии с курсом ИДПО. ORCID: 0000-0002-9071-8184

[✉]Albina R. Isanbaeva. E-mail: albina.isanbaeva999@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3616-482X

Giulnar M. Sakhautdinova. ORCID: 0000-0002-9071-8184

Наиболее часто БС обнаруживается у людей с наличием билиарной патологии. Среди лиц, не имеющих фоновых заболеваний, частота встречаемости не превышает 10%, среди имеющих различную патологию желудочно-кишечного тракта достигает 7%, а среди лиц, имеющих патологию гепатобилиарного тракта, – до 55% [2–4]. Реальная распространенность явления среди населения выше, чем представленная статистическими данными, в силу частого бессимптомного течения заболевания. БС нередко является случайной находкой при УЗИ желчного пузыря и желчных протоков. Больные обращаются к врачу в случае добавления к симптомам билиарной боли, горечи во рту, билиарной диспепсии.

Наиболее важным среди врачей является вопрос о лечении БС. Существуют различные варианты клинического течения: переход в ЖКБ, при которой литогенность желчи повышена и имеются дискинезии желчевыводящих путей, стабильное персистирование и спонтанное разрешение. При этом затруднительно установить, является ли БС следствием воздействия экзогенных факторов (нутриционные нарушения; прием комбинированных оральных контрацептивов, цефалоспоринов, фибратов и др.), при коррекции которых возможно разрешение сладжа, или же это стадия развития холелитиаза [5].

Базисная терапия БС и ассоциированных с ним билиарных дискинезий включает назначение препаратов урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК). Ее эффекты включают торможение всасывания холестерина в кишечнике, ингибирование его синтеза в печени, образование с ним жидкокристаллических структур и увеличение его дисперсии из сладжа, а также защиту холангиоцитов от цитотоксичности гидрофобных желчных кислот, возникающую в результате модуляции состава смешанных богатых фосфолипидами мицелл.

Вовремя начатая терапия БС помогает избежать прогрессирования процесса и возникновения ЖКБ. Фармацевтический рынок Российской Федерации содержит большое количество различных препаратов УДХК. Однако не все препараты, применяемые на практике, имеют равную эффективность в купировании клинических проявлений, разрешении сладжа по результатам УЗИ и переносимости. Наибольшую трудность представляет понимание различий в фармакокинетике и фармакодинамике препаратов, несмотря на предполагаемую биологическую эквивалентность.

Цель исследования – оценить терапевтическую эффективность препарата Урсофальк в сравнении с другими препаратами УДХК, применяемыми для лечения БС.

Материалы и методы

Исследование является открытым, наблюдательным и ретроспективным. Обследованы 105 человек с диагнозом «дискинезия желчевыводящих путей» и разными типами БС, проходящих амбулаторное лечение в городской поликлинике ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №5». Исследуемые разделены на 2 группы: в 1-й группе больные принимали различные препараты УДХК, во 2-й – препарат Урсофальк.

В 1-ю группу вошли 27 мужчин и 25 женщин: средний возраст составлял 39 [36; 45] лет, масса тела – 70 [63; 77] кг, рост – 168 [160; 171] см, индекс массы тела – 24,53 [23,27; 25,39] кг/м². Число больных с 1-м типом БС – 21 (40,38%), со 2-м – 24 (46,15%), с 3-м – 7 (13,47%). Все больные принимали капсулы в количестве от 2 до 4 (1 капсула – 250 мг УДХК). Суточная дозировка подбиралась соответственно массе тела больных и составляла 750 [500; 750] мг.

Во 2-ю группу вошли 21 мужчина и 32 женщины: средний возраст составлял 39 [34; 42] лет, масса тела – 70 [63; 75] кг, рост – 168 [163; 170] см, индекс массы тела – 24,67 [23,09; 25,71] кг/м². Число больных с 1-м типом БС – 29 (54,71%), со 2-м – 9 (16,98%), с 3-м – 15 (28,31%). Больные также принимали капсулы в количестве от 2 до 4 (1 капсула – 250 мг УДХК), суточная дозировка подбиралась соответственно массе тела больных и составляла 750 [500; 750] мг.

Обе группы были сопоставимы по полу ($p=0,27$), возрасту, антропометрическим данным, коморбидному фону: артериальную гипертензию имели 5 пациентов в 1-й и 2 во 2-й группе ($p=0,23$), бронхиальную астму – 1 в 1-й и 4 во 2-й ($p=0,21$), расстройство вегетативной нервной системы – 2 в 1-й и 1 во 2-й ($p=0,5$). Также группы были сопоставимы по типам БС: взвесь эхопозитивных частиц имели 22 пациента в 1-й группе и 25 во 2-й ($p=0,45$), замазкообразную желчь в виде фиксированных или подвижных сгустков имели 16 пациентов в 1-й группе и 17 во 2-й ($p=0,54$), неоднородную желчь с формированием уровня или сочетание замазкообразной желчи с микролитами имели 14 пациентов в 1-й и 11 во 2-й группе ($p=0,36$).

Больные двух групп проходили анкетирование по динамике клинических симптомов – билиарной боли, горечи во рту, билиарной диспепсии или бессимптомному течению; проводились оценка переносимости лечения, а также контроль эффективности терапии по результатам УЗИ перед началом приема препаратов, через 3 и 6 мес. Результаты УЗИ интерпретировались как «положительная динамика» при переходе в процессе лечения всех видов БС в гомогенное содержимое желчного пузыря. Выявленность синдромов билиарной боли и билиарной диспепсии оценивалась в баллах и имела следующую интерпретацию: 0 баллов – отсутствие симптомов; 1 балл – симптомы слабо выражены, эпизоды клинических проявлений редки, не ограничивают физическую и психическую активность больного и не требуют приема лекарственных средств; 2 балла – симптомы умеренно выражены, умеренно ограничивают повседневную деятельность больного, заставляют принимать лекарственные препараты в порядке самопомощи; 3 балла – симптомы выраженные, значительно ограничивают выполнение повседневной деятельности и требуют обращения к специалисту.

Статистический анализ данных проводился в программе Statistica 10 непараметрическими методами, обработка – в программе Microsoft Excel 2016. Результаты получены в баллах и представлены в виде медианы и квартилей. Сравнительный анализ двух групп проводился с помощью теста Манна–Уитни (U-тест), критерия Фишера. Результаты считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

В 1-й группе бессимптомное течение заболевания имели 14 (26,92%) пациентов, критерием, позволяющим установить наличие БС, являлся результат УЗИ. При этом изменения ультразвуковой картины в виде появления гомогенного содержимого желчного пузыря на фоне проводимой терапии через 3 мес наблюдались у 15 (28,85%) обследуемых, через 6 мес – у 28 (53,85%). Плохая переносимость препаратов наблюдалась у 17 (32,69%) больных, при этом диарея отмечена у 11 (21,15%), а першение и сухость в горле – у 6 (11,54%). Результаты клинического исследования 1-й группы представлены в **табл. 1**.

Во 2-й группе бессимптомное течение имели 7 (13,2%) больных. По результатам УЗИ положительную динамику спустя 3 мес на фоне проводимой терапии имели 29 (54,72%) больных, через 6 мес – 43 (81,13%). Плохая

Таблица 1. Оценка динамики клинических симптомов при приеме препаратов УДХК

Table 2. Evaluation of the dynamics of clinical symptoms while taking UDCA drugs

Критерий	n	Результаты
Оценка боли до лечения, баллы	38	3 [3; 3]
Оценка боли после лечения, баллы	38	2 [2; 2]
Купирование боли от начала лечения, дни	38	30 [30; 45]
Оценка горечи до лечения, баллы	38	2 [1; 2]
Оценка горечи после лечения, баллы	38	1 [1; 1]
Купирование горечи от начала лечения, дни	38	30 [10; 60]
Оценка диспепсии до лечения, баллы	38	3 [3; 3]
Оценка диспепсии после лечения, баллы	38	2 [2; 2]
Купирование диспепсии от начала лечения, дни	38	30 [14; 60]

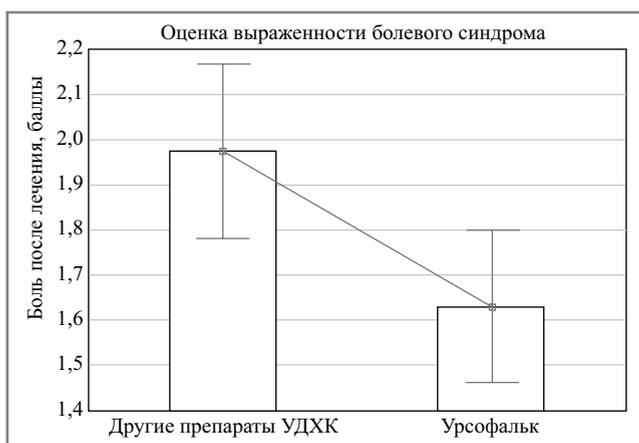
**Рис. 1.** График средних для оценки выраженности болевого синдрома.

Fig. 1. A plot of averages for assessing the severity of pain after treatment.

переносимость в виде диареи отмечена 3 (5,66%) больными. Результаты клинического исследования 2-й группы представлены в табл. 2.

Сравнительная оценка препарата Урсофальк относительно других препаратов УДХК с помощью теста Манна-Уитни показала, что препарат статистически значимо лучше купирует билиарную боль (см. рис. 1, $p=0,025$) и билиарную диспепсию (см. рис. 2, $p=0,039$), регресс боли происходит быстрее ($p=0,01$) – за 21 день. Также он имеет лучшую переносимость в 94,34% случаев по сравнению с другими препаратами – 67,31% ($p=0,017$). Урсофальк оказывает большее влияние на регресс БС по результатам УЗИ через 3 мес ($p=0,022$) и 6 мес ($p=0,016$). Оценка по времени купирования горечи ($p=0,57$), диспепсии ($p=0,4$) от начала лечения не выявила статистически значимой разницы.

Обсуждение

Препаратом выбора при лечении БС является УДХК [6]. В результате сравнительного исследования терапевти-

Таблица 2. Клиническая оценка динамики симптомов при приеме препарата Урсофальк

Table 2. Clinical assessment of the dynamics of symptoms while taking the Ursafalk

Критерий	n	Результаты
Оценка боли до лечения, баллы	46	3 [2; 3]
Оценка боли после лечения, баллы	46	2 [1; 2]
Купирование боли от начала лечения, дни	46	21 [14; 30]
Оценка горечи до лечения, баллы	46	2 [1; 3]
Оценка горечи после лечения, баллы	46	1 [1; 1]
Купирование горечи от начала лечения, дни	46	30 [14; 60]
Оценка диспепсии до лечения, баллы	46	3 [3; 3]
Оценка диспепсии после лечения, баллы	46	2 [2; 2]
Купирование диспепсии от начала лечения, дни	46	30 [30; 30]

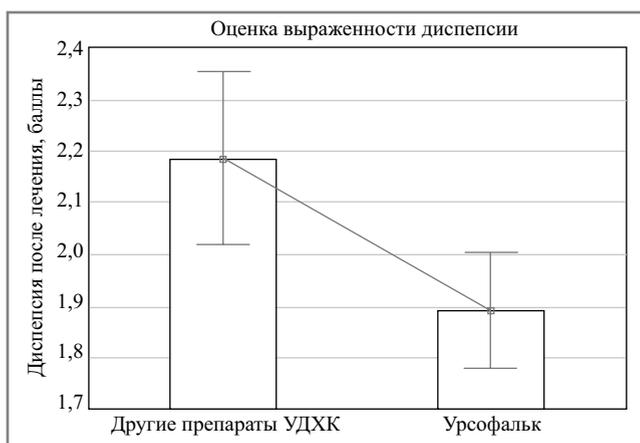
**Рис. 2.** График средних для оценки выраженности диспепсии после лечения.

Fig. 2. A plot of averages for assessing the severity of dyspepsia after treatment.

ческой эффективности препаратов УДХК выяснено, что Урсофальк статистически значимо лучше купирует клинические проявления билиарной дисфункции – боль и диспепсию. При этом билиарная боль до лечения соответствовала всем диагностическим критериям: локализация в правом подреберье/эпигастральной области с иррадиацией в правую подлопаточную область, длительностью более 30 мин, рецидивирует с разными интервалами, возможное возникновение в ночное время, не уменьшается после приема антацидов, не связана с дефекацией, отхождением газов и изменением положения тела [7]. Нередко боль сопровождалась тошнотой, рвотой, которые не приносили облегчения, однако отсутствовали признаки, указывающие на присоединение явного органического компонента патологического процесса в виде воспаления стенки желчного пузыря и желчевыводящих путей (лихорадка, озноб, желтуха). В нашем исследовании у больных, принимавших различные препараты УДХК, купирование билиарной боли осуществлялось в более короткие сроки: у 3 (5,77%)

пациентов – спустя 10 дней, у 24 (46,15%) – спустя 1 мес, у 4 (7,69%) – спустя 1,5 мес терапии. Среди принимавших препарат Урсофальк полное купирование билиарной боли происходило: у 18 (33,96%) пациентов – спустя 2 нед, у 7 (13,21%) – через 3 нед, у 11 (20,75%) – спустя 1 мес, у 10 (18,87%) – спустя 1,5 мес терапии. Полученные данные коррелировали с данными других описанных исследований [8].

К симптомам билиарной диспепсии относят отрыжку, горечь во рту, неустойчивость стула, выраженный метеоризм, дискомфорт, тяжесть в правом подреберье. Этот термин не имеет общемирового признания и упоминаний в клинических рекомендациях и протоколах, однако широко используется клиницистами ввиду универсальности дифференцировки его от диспепсии другой локализации, особенно при наличии органической патологии, а не только функциональных расстройств. Рассматривая патогенез развития синдрома, стоит отметить, что в отличие от конкрементов БС более мобилен и может проходить в дистальные отделы желчных путей, раздражая болевые рецепторы слизистой оболочки, поэтому частота встречаемости доходит до 75% среди больных, имеющих БС [5, 9]. В нашем исследовании у больных, принимающих Урсофальк, купирование диспепсии произошло: у 7 (13,2%) больных через 2 нед, у 3 (5,66%) – через 3 нед, у 32 (60,38%) – спустя 1 мес, у 4 (7,55%) – спустя 1,5 мес. Среди больных, принимавших различные препараты УДХК, купирование диспепсии происходило в более длительные сроки и наблюдалось не у всех пациентов: у 3 (5,77%) пациентов – спустя 10 дней, у 7 (13,46%) – через 2 нед, у 10 (19,23%) – спустя 1 мес, у 4 (7,69%) – спустя 1,5 мес терапии. Более длительный срок купирования диспепсии, в отличие от билиарной боли, связан с тем, что измененные реологические свойства желчи при БС являются эквивалентом органического компонента ЖКБ, поэтому их редукция требует более длительного приема препарата, в то время как боль зачастую имеет функциональный характер.

Терапевтические эффекты УДХК связаны с накоплением препарата в желчных протоках и желчном пузыре, а побочные эффекты могут зависеть от пресистемного метаболизма препарата [10, 11]. Разрывая звенья патогенеза развития холелитиаза, УДХК оказывает холеретическое, цитопротективное, литолитическое, иммуномодулирующее, противовоспалительное, гипохолестеринемическое, а также антиоксидантное действие. Действие различных лекарственных препаратов, содержащих одинаковое действующее вещество в равных дозировках, зависит от изменения

физико-химических свойств среды, в которой ожидается предполагаемый эффект. Различия в изменениях pH среды связаны с отличиями в фармакодинамике препаратов. В растворе БС эффективность препарата Урсофальк также была достоверно выше: спустя 3 мес терапии регресс произошел у 29 (54,72%) человек, спустя 6 мес – у 43 (81,13%). По данным литературы, реологические свойства улучшаются в большинстве случаев менее чем за 3 мес терапии, а купирование симптомов происходит в течение 1-го месяца [12–14]. Результаты нашего исследования согласуются с данными других исследователей [13, 14].

Заключение

Таким образом, несмотря на одинаковое действующее вещество – УДХК, терапевтические эффекты препаратов не эквивалентны друг другу. Урсофальк достоверно значимо лучше других препаратов купирует боль и диспепсию при БС 1, 2 и 3-го типа. Также он имеет большую эффективность, чем другие препараты, с точки зрения улучшения сонографической картины по результатам контрольных исследований через 3 и 6 мес, изменяя реологические свойства желчи и способствуя быстрому и стойкому регрессу БС. При этом рекомендуемый срок терапии, при котором может быть достигнут максимальный регресс БС, – 6 мес. Исследуемый нами препарат продемонстрировал высокую эффективность в отношении пациентов с БС, при этом отмечались минимальные побочные эффекты, что обуславливало лучшую переносимость терапии.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. The study was not supported by any external sources of funding.

Список сокращений

БС – билиарный сладж
ЖКБ – желчнокаменная болезнь

УДХК – урсодезоксихолиевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2011 [Ilchenko AA. Bolezni zhelchno puzuria i zhelchnykh putei. Rukovodstvo dlia vrachei. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011 (in Russian)].
- Вихрова Т. Билиарный сладж и его клиническое значение. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003 [Vihrova T. Biliarnyi sladzh i ego klinicheskoe znachenie. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2003 (in Russian)].
- Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Богданов Р.Н. Билиарный сладж: нерешенные вопросы. *Лечащий врач*. 2007;6:24-8 [Mekhtiev SN, Grinevich VB, Kravchuk YuA, Bogdanov RN. Biliarnyi sladzh: nereshennye voprosy. *Lechaschi Vrach*. 2007;6:24-8 (in Russian)].
- Ильченко А.А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа. *РМЖ. Болезни органов пищеварения*. 2010;28:1707-13 [Ilchenko AA. Sovremennyy vzgliad na problemu biliarnogo sladzha. *RMZH. Bolezni organov pishchevareniya*. 2010;28:1707-13 (in Russian)].

5. Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Серкова М.Ю., и др. Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия. *Терапевтический архив*. 2021;93(2):179-86 [Bakulin IG, Avalueva EB, Serkova MU, et al. Biliary sludge: pathogenesis, etiology and drug therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(2):179-86 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.02.200638
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шулпекова Ю.О., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63-80 [Ivashkin VT, Mayev IV, Shulpekova YuO, et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;28(3):63-80 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
7. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262-79. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.032
8. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А., и др. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. *Лечащий врач*. 2019;4:80-83 [Hlynov IB, Akimenko RI, Gurikova IA, et al. Biliary sludge: therapeutic experience in the real clinical practice. *Lechaschi Vrach*. 2019;4:80-3 (in Russian)].
9. Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Новожинова Е.В., и др. Билиарный сладж, диагностика и лечение в условиях поликлиники. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;9:14-20 [Minushkin ON, Burdina EG, Novozhenova EV, et al. Biliarnyj sladzh, diagnostika i lechenie v usloviyah polikliniki. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2013;9:14-20 (in Russian)].
10. Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid – adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(10):963-72. DOI:10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x
11. Crosignani A, Setchell KD, Invernizzi P, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic bile acids. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30(5):333-58. DOI:10.2165/00003088-199630050-00002
12. Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Серкова М.Ю., и др. Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия. *Терапевтический архив*. 2021;93(2):179-86 [Bakulin IG, Avalueva EB, Serkova MU, et al. Biliary sludge: pathogenesis, etiology and drug therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(2):179-86 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.02.200638
13. Топчий Н.В., Топорков А.С. Холелитиаз и билиарный сладж: современные методы диагностики и лечения. *Эффективная фармакотерапия*. 2011;7:36-45 [Topchij NV, Toporkov AS. Kholelitiaz i biliarnyi sladzh: sovremennye metody diagnostiki i lecheniia. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2011;7:36-45 (in Russian)].
14. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А., и др. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):60-5 [Butorova LI, Ardatskaya MD, Osadchuk MA, et al. Comparative effectiveness of ursodeoxycholic acid preparations in the treatment of biliary sludge. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(8):60-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000700

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Распространенность остеоартрита и его ассоциации с гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ

А.В. Наумов^{✉1}, Н.М. Воробьева¹, Н.О. Ховасова¹, В.И. Мороз¹, А.Д. Мешков¹, Т.М. Маневич¹, О.Н. Ткачева¹, Ю.В. Котовская¹, Е.В. Селезнева², Л.Н. Овчарова²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Остеоартрит (ОА) у пациентов пожилого и старческого возраста является не только распространенным, но и одним из главных заболеваний, влияющих на продолжительность активной жизни, ее качество, появление зависимостей и потерю автономности. Данные о связи ОА с гериатрическими синдромами (ГС) в нашей стране крайне скудны.

Цель. Оценить распространенность ОА и проанализировать его ассоциации с ГС у лиц в возрасте ≥65 лет.

Материалы и методы. В исследование включены 4308 человек (30% мужчин) в возрасте от 65 до 107 лет, проживающих в 11 регионах России. Больных разделили на 2 группы: с ОА ($n=2464$) и без ОА ($n=1821$). Всем пациентам выполнена комплексная гериатрическая оценка.

Результаты. Распространенность ОА составила 57,6%. С возрастом частота ОА значительно возрастала. По результатам комплексной гериатрической оценки у пациентов с ОА были ниже скорость ходьбы, сумма баллов по шкалам Бартела, Лоутона и краткой батарее тестов физического функционирования и выше – сумма баллов по гериатрической шкале депрессии и шкале «Возраст не помеха». Пациенты с ОА ниже оценивали качество жизни и состояние здоровья и выше – интенсивность болевого синдрома. Пациенты с ОА чаще использовали любые вспомогательные средства, за исключением инвалидного кресла. У пациентов с ОА наиболее распространенными ГС были хронический болевой синдром (92%), синдром старческой астении (64%), базовая (66%) и инструментальная (56%) зависимость в повседневной жизни, когнитивные нарушения (62%), вероятная депрессия (51%) и недержание мочи (50%). Однофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что ОА ассоциируется с повышением риска ряда ГС в 1,2–3,0 раза и снижением риска мальнутриции на 28%.

Заключение. ОА широко распространен в популяции пожилых людей. Наличие ОА ассоциируется с рядом ГС, связанных с потерей автономности.

Ключевые слова: остеоартрит, гериатрические синдромы, старческая астения

Для цитирования: Наумов А.В., Воробьева Н.М., Ховасова Н.О., Мороз В.И., Мешков А.Д., Маневич Т.М., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Селезнева Е.В., Овчарова Л.Н. Распространенность остеоартрита и его ассоциации с гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. Терапевтический архив. 2021;93(12):1482–1490. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201268

ORIGINAL ARTICLE

The prevalence of osteoarthritis and its association with geriatric syndromes in people over 65: data from the Russian epidemiological study EVKALIPT

Anton V. Naumov^{✉1}, Natalya M. Vorobyeva¹, Natalia O. Khovasova¹, Viktoriia I. Moroz¹, Alexey D. Meshkov¹, Tatiana M. Manevich¹, Olga N. Tkacheva¹, Yulia V. Kotovskaya¹, Elena V. Selezneva², Lilia N. Ovcharova²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²National Research University "Higher School of Economics", Moscow, Russia

Abstract

Background. Osteoarthritis (OA) in elderly and senile patients is not only common, but also one of the main diseases affecting the duration of active life, its quality, the appearance of addictions and loss of autonomy. Data on the relationship between OA and geriatric syndromes (GS) in our country are extremely scarce.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Наумов Антон Вячеславович** – д-р мед. наук, проф. каф. болезней старения ФДПО, зав. лаб. заболеваний костно-мышечной системы ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(926)890-40-20; e-mail: nanton78@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6253-621X

✉ **Anton V. Naumov.** E-mail: nanton78@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6253-621X

Воробьева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, зав. лаб. сердечно-сосудистого старения ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-6021-7864

Natalya M. Vorobyeva. ORCID: 0000-0002-6021-7864

Ховасова Наталья Олеговна – канд. мед. наук, доц. каф. болезней старения ФДПО, ст. науч. сотр. лаб. заболеваний костно-мышечной системы ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-3066-4866

Natalia O. Khovasova. ORCID: 0000-0002-3066-4866

Мороз Виктория Ивановна – ассистент каф. болезней старения ФДПО, мл. науч. сотр. лаб. заболеваний костно-мышечной системы ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6040-1090

Viktoriia I. Moroz. ORCID: 0000-0001-6040-1090

Aim. To estimate the prevalence of OA and to analyze its associations with HS in persons aged ≥ 65 years.

Materials and methods. The study included 4308 people (30% of men) aged 65 to 107 years, living in 11 regions of Russia. The patients were divided into 2 groups: with OA ($n=2464$) and without OA ($n=1821$). All patients underwent a comprehensive geriatric assessment.

Results. The prevalence of OA was 57.6%. With age, the frequency of OA increased significantly. According to the results of a comprehensive geriatric assessment, patients with OA had lower walking speed, the sum of points on the Bartel, Lawton scales and a short battery of physical functioning tests and higher – the sum of points on the geriatric scale of depression and the age is not a hindrance scale. Patients with OA rated the quality of life and health status lower and higher – the intensity of pain syndrome. Patients with OA were more likely to use any assistive device, with the exception of a wheelchair. In patients with OA, the most common HS were chronic pain syndrome (92%), senile asthenia syndrome (64%), basic (66%) and instrumental (56%) dependence in everyday life, cognitive impairment (62%), probable depression (51%) and urinary incontinence (50%). Univariate regression analysis showed that OA is associated with a 1.2–3.0-fold increase in the risk of a number of GS and a 28% decrease in the risk of malnutrition.

Conclusion. OA is widespread in the elderly population. The presence of OA is associated with a number of GS associated with loss of autonomy.

Keywords: osteoarthritis, geriatric syndromes, frailty

For citation: Naumov AV, Vorobyeva NM, Khovasova NO, Moroz VI, Meshkov AD, Manevich TM, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Selezneva EV, Ovcharova LN. The prevalence of osteoarthritis and its association with geriatric syndromes in people over 65: data from the Russian epidemiological study EVKALIPT. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1482–1490. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201268

Введение

Остеоартрит (ОА) – серьезная медико-социальная проблема, связанная с хронической болью, нарушениями функций сустава и снижением мобильности пациентов, распространенность ОА увеличивается с возрастом [1]. Прогнозируется, что заболеваемость и распространенность ОА, и без того уже высокие, в ближайшие десятилетия резко вырастут из-за старения населения, роста показателей ожирения и высоких показателей травматических повреждений коленного сустава [2].

ОА у пациентов пожилого и старческого возраста представляется не только распространенной проблемой, но и одним из главных заболеваний, влияющих на продолжительность активной жизни, ее качество, появление зависимостей и потерю автономности. Кроме того, в недавно опубликованном метаанализе 6 международных когорт доказано, что ОА на 35–37% повышает общую смертность при наличии перманентной боли у пациентов [3].

Серии публикаций последних лет свидетельствуют, что ОА является одной из важнейших причин развития старческой астении (СА) [4, 5], частой компонентой локомоторного синдрома [6], а в совокупности это делает данное заболевание важнейшей причиной увеличения потребностей пожилых пациентов в постороннем уходе.

СА – гериатрический синдром (ГС), характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма и приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потере автономности и смерти [7]. СА – главная

причина потребности в медицинской помощи у пациентов старших возрастных групп, СА связана не только с объемами медицинской помощи, но и с потребностью в длительном уходе за пациентом.

Следует отметить, что СА сама по себе связана с увеличением риска смерти пожилых пациентов (относительный риск 2,56, 95% доверительный интервал – ДИ 1,5–4,3) [8], а у пациентов с ОА и СА констатируется достоверно большее увеличение риска смерти в сравнении с пациентами только с СА [9].

Ряд исследователей считают, что СА – частое осложнение тяжелых стадий ОА [10] и эндопротезирования тазобедренных и коленных суставов [11].

Более того, данные исследований свидетельствуют о значимой клинической взаимосвязи ряда «больших» ГС с ОА, ведущие из которых – синдром падений и саркопения [12, 13], они также служат серьезными причинами снижения качества и продолжительности жизни в популяции старше 60 лет.

Все сказанное диктует необходимость расширения числа исследований, характеризующих клиническую взаимосвязь ГС и ОА. Так, было проведено первое российское эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ, целью которого стала оценка распространенности ГС в Российской Федерации. Представленные ниже данные являются частью исследования, на их основании оценивают гериатрическое значение ОА у лиц старше 65 лет в отечественной клинической практике.

Цель исследования – оценить распространенность ОА и проанализировать его ассоциации с ГС у лиц в возрасте ≥ 65 лет.

Мешков Алексей Дмитриевич – канд. мед. наук, врач-ревматолог, ст. науч. сотр. лаб. заболеваний костно-мышечной системы ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».

ORCID: 0000-0002-5187-0108

Маневич Татьяна Михайловна – канд. мед. наук, зав. отделением неврологии ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-2196-1068

Ткачева Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней старения ФДПО, дир. ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», гл. внештат. гериатр Минздрава России. ORCID: 0000-0002-4193-688X

Котовская Юлия Викторовна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-1628-5093

Селезнева Елена Владимировна – канд. экон. наук, ст. науч. сотр. ФГАОУ ВО НИУ ВШЭ. ORCID: 0000-0001-6623-6815

Овcharova Лилия Николаевна – д-р экон. наук, проректор ФГАОУ ВО НИУ ВШЭ. ORCID: 0000-0002-7266-707X

Alexey D. Meshkov. ORCID: 0000-0002-5187-0108

Tatiana M. Manevich. ORCID: 0000-0002-2196-1068

Olga N. Tkacheva. ORCID: 0000-0002-4193-688X

Yulia V. Kotovskaya. ORCID: 0000-0002-1628-5093

Elena V. Selezneva. ORCID: 0000-0001-6623-6815

Lilia N. Ovcharova. ORCID: 0000-0002-7266-707X

Материалы и методы

В эпидемиологическом исследовании ЭВКАЛИПТ принимали участие лица, проживающие в 11 регионах РФ (Республики Башкортостан, Дагестан и Чувашия, Воронеж и Воронежская область, Москва, Саратов, Санкт-Петербург и Ленинградская область, Ивановская, Рязанская, Самарская и Смоленская области), которые были обследованы в период с апреля 2018 по октябрь 2019 г. Критерии включения: возраст ≥ 65 лет и письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам выполнили комплексную гериатрическую оценку (КГО), которая состояла из двух этапов:

- 1) анкетирование по специально разработанному опроснику;
- 2) объективное обследование.

КГО проводилась одномоментно силами врача-гериатра и гериатрической медицинской сестры по месту нахождения или проживания пациента (в стационаре, поликлинике, интернате/доме престарелых или на дому).

Опросник включал модули «Социально-экономический статус», «Трудовой анамнез», «Факторы риска хронических неинфекционных заболеваний», «Хронические неинфекционные заболевания», «Лекарственная терапия», «Акушерско-гинекологический анамнез», «Падения и риск падений», «Хроническая боль», «Сенсорные дефициты», «Состояние полости рта», «Недержание мочи и кала», «Использование вспомогательных средств», «Результаты лабораторного обследования», а также ряд стандартизованных шкал: скрининговую шкалу «Возраст не помеха», гериатрическую шкалу депрессии GDS-15, шкалу базовой функциональной активности (индекс Бартелла), шкалу инструментальной функциональной активности Лоутона, краткую шкалу оценки питания MNA, индекс коморбидности Charlson [14], визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) для самооценки качества жизни, состояния здоровья, интенсивности болевого синдрома в момент осмотра и за предшествующие 7 дней.

Объективное обследование включало:

- 1) краткую батарею тестов физического функционирования (КБТФФ);
- 2) динамометрию;
- 3) измерение скорости ходьбы;
- 4) тест Мини-Ког;
- 5) измерение роста и массы тела, расчет индекса массы тела (ИМТ);
- 6) измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС);
- 7) ортостатическую пробу.

ИМТ вычисляли по формуле: масса тела (кг)/[рост (м)]². Массу тела считали нормальной при ИМТ 18,5–24,9 кг/м², избыточной – при ИМТ 25,0–29,9 кг/м². При ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² диагностировали ожирение, при ИМТ $< 18,5$ кг/м² – дефицит массы тела.

Все используемые в исследовании тесты, шкалы и опросники (за исключением индекса коморбидности Charlson) представлены в российских клинических рекомендациях «Старческая астения» [15]. Подробный протокол исследования и базовые характеристики участников описаны в ранее опубликованной статье [16].

Врач оценивал когнитивные функции и заполнял модули «Хронические неинфекционные заболевания», «Лекарственная терапия», «Акушерско-гинекологический анамнез» и «Результаты лабораторного обследования». Медицинская сестра заполняла все остальные модули и проводила объективное обследование.

Определяли наличие следующих ГС:

- 1) синдром СА;
- 2) когнитивные нарушения;
- 3) деменция;
- 4) депрессия;
- 5) мальнутриция;
- 6) ортостатическая гипотензия;
- 7) недержание мочи;
- 8) недержание кала;
- 9) базовая зависимость в повседневной жизни;
- 10) инструментальная зависимость в повседневной жизни;
- 11) падения (за предшествующий год);
- 12) дефицит зрения;
- 13) дефицит слуха;
- 14) сенсорный дефицит (любой);
- 15) хронический болевой синдром;
- 16) пролежни.

Характеристика участников. В исследование включены 4308 пациентов (30% мужчин) в возрасте от 65 до 107 лет (**табл. 1**). Большинство (60%) участников обследованы в условиях поликлиники, каждый пятый – в стационаре (20%) или на дому (19%), 1% – в интернатах/домах престарелых.

Среди обследованных преобладали лица с избыточной массой тела (41%), доля пациентов с ожирением и нормальной массой тела была практически одинаковой (30% и 28%), у 1,3% участников выявлен дефицит массы тела (**см. табл. 1**). Среди пациентов с ожирением значительно преобладали участники с 1-й степенью ожирения. Средние значения систолического и диастолического АД и ЧСС соответствовали норме.

Статистический анализ выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Вид распределения количественных переменных анализировали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. При параметрическом распределении данных результаты представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение; при непараметрическом – как Me (25%; 75%), где Me – медиана, 25% и 75% – 25 и 75-й процентиля. Некоторые качественные порядковые переменные для наглядности (при одинаковых значениях медианы) представлены одновременно как Me (25%; 75%) и $M \pm SD$. Для межгрупповых сравнений использовали критерий Манна–Уитни, χ^2 -критерий Пирсона и двусторонний точный тест Фишера. Взаимосвязи между переменными оценивали при помощи бинарной логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ. Многофакторный регрессионный анализ выполняли с поправкой на возраст и пол; использовали метод прямого пошагового отбора переменных; пропущенные значения построчно удаляли. Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении $p < 0,05$.

Результаты

Информация о хронических заболеваниях была доступна у 4295 (99,7%) из 4308 участников исследования. Распространенность ОА у всех обследуемых составила 57,6%. С возрастом частота ОА значительно возрастала (**рис. 1**).

Пациенты с ОА были в среднем на 2,5 года старше больных без такового, среди них оказалось существенно больше женщин (**см. табл. 1**). Они были ниже ростом, но имели более высокие значения ИМТ, среди них было меньше лиц с нормальной массой тела и, соответственно, больше – с ожирением, при этом по степени ожирения различий между

Таблица 1. Демографические, антропометрические и клинические характеристики лиц в возрасте ≥ 65 лет в зависимости от наличия или отсутствия ОА ($n=4308$)**Table 1.** Demographic, anthropometric and clinical characteristics of persons aged ≥ 65 years depending on the presence or absence of osteoarthritis ($n=4308$)

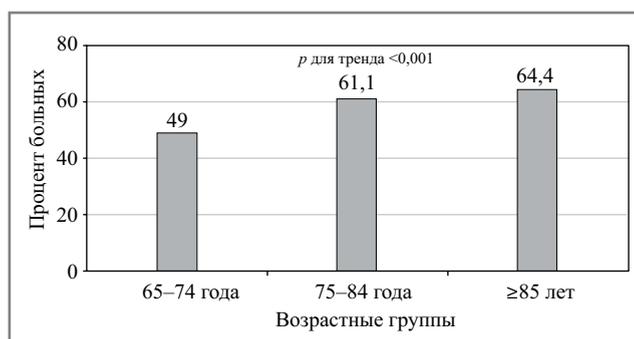
Показатель	Все пациенты ($n=4308$)	ОА (+), $n=2474$	ОА (-), $n=1821$	p
Возраст, лет ($M\pm SD$)	78,3 \pm 8,4	79,4 \pm 8,4	76,8 \pm 8,2	<0,001
Женский пол, %	70,3	74,6	64,4	<0,001
Рост, м ($M\pm SD$)	1,63 \pm 0,09	1,62 \pm 0,08	1,64 \pm 0,09	<0,001
Масса тела, кг ($M\pm SD$)	73,9 \pm 14,3	74,1 \pm 14,5	73,6 \pm 13,9	0,350
ИМТ, кг/м ² ($M\pm SD$)	27,9 \pm 5,0	28,2 \pm 5,0	27,5 \pm 4,9	<0,001
Масса тела, %				
Дефицит	1,3	1,2	1,4	0,606
Норма	27,6	25,5	30,5	<0,001
Избыток	40,9	40,5	41,4	0,579
Ожирение	30,2	32,7	26,7	<0,001
Степень ожирения ($n=1264$), %				
1-я	72,2	71,1	74,0	0,267
2-я	21,6	23,0	19,4	0,136
3-я	6,3	5,9	6,6	0,630
Систолическое АД, мм рт. ст. ($M\pm SD$)	136,1 \pm 16,5	136,5 \pm 16,6	135,5 \pm 16,4	0,037
Диастолическое АД, мм рт. ст. ($M\pm SD$)	80,2 \pm 9,5	79,9 \pm 9,5	80,6 \pm 9,6	0,022
Пульсовое АД, мм рт. ст. ($M\pm SD$)	55,9 \pm 13,0	56,6 \pm 13,2	54,9 \pm 12,6	<0,001
ЧСС, уд/мин ($M\pm SD$)	72,7 \pm 8,6	72,6 \pm 8,9	72,8 \pm 8,1	0,088

пациентами с наличием и отсутствием ОА не выявлено. Также у пациентов с ОА отмечены более высокие значения систолического и пульсового АД и более низкие – диастолического АД.

По результатам КГО у пациентов с ОА оказались ниже скорость ходьбы, величина индекса Бартела, сумма баллов по шкале повседневной инструментальной активности Луттона и КБТФФ и выше – сумма баллов по гериатрической шкале депрессии и скрининговой шкале «Возраст не помеха». У пациентов с ОА выявлена тенденция к более низкой сумме баллов теста Мини-Ког. По величине силы сжатия кисти пациенты с наличием и отсутствием ОА не различались, однако доля лиц со снижением силы сжатия оказалась выше в группе ОА. Также пациенты не различались по сумме баллов по шкале MNA. Пациенты с ОА ниже оценивали качество своей жизни и состояние здоровья и выше – интенсивность болевого синдрома в момент осмотра и за предшествующие 7 дней (табл. 2).

Пациенты с ОА чаще использовали любые вспомогательные средства, за исключением инвалидного кресла, при этом их количество в расчете на одного пациента было значимо выше, чем у больных без патологии суставов (табл. 3).

У пациентов с ОА оказалась выше частота ряда ГС: базовой и инструментальной зависимости в повседневной жизни, вероятной депрессии, дефицита зрения и любого сенсорного дефицита, недержания мочи, хронического болевого синдрома и падений за предшествующий год, а наиболее распространенными ГС были хронический болевой синдром (92%), синдром СА (64%), базовая (66%) и инструментальная (56%) зависимость в повседневной жизни, когнитивные нарушения (62%), вероятная депрессия (51%) и недержание мочи (50%); табл. 4. Напротив, частота синдрома мальнутриции у пациентов с ОА оказалась значимо ниже, чем без такового.

**Рис. 1.** Распространенность ОА у лиц ≥ 65 лет в зависимости от возраста ($n=4295$).**Fig. 1.** The prevalence of osteoarthritis in individuals ≥ 65 years old, depending on age ($n=4295$).

Однофакторный регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной рассматривали ГС, а в качестве независимой – ОА, продемонстрировал, что наличие ОА ассоциируется с повышением риска ряда ГС в 1,2–3,0 раза и снижением риска мальнутриции на 28% (табл. 5).

Наличие ОА не ассоциировалось с повышением риска синдрома СА, ортостатической гипотензии, дефицита слуха, когнитивных нарушений, недержания кала и пролежней.

Таким образом, в исследовании выявлена высокая распространенность ОА у пациентов старше 65 лет в РФ – 57,6%. Наличие ОА ассоциируется с рядом ГС, связанных с потерей автономности. Не было получено достоверных различий в частоте встречаемости СА у пациентов с ОА и без него, однако при ОА отмечаются достоверно большее снижение активности в повседневной жизни, большая

Таблица 2. Результаты КГО у лиц в возрасте ≥ 65 лет в зависимости от наличия или отсутствия ОА ($n=4308$)
Table 2. Results of a comprehensive geriatric assessment in persons aged ≥ 65 years, depending on the presence or absence of osteoarthritis ($n=4308$)

Показатель	Все пациенты ($n=4308$)	ОА (+), $n=2474$	ОА (-), $n=1821$	<i>p</i>
Скрининг «Возраст не помеха», баллы*	3 (1; 4)	3 (2; 4)	2 (1; 4)	<0,001
КБТФФ, баллы				0,009
<i>Me</i> (25%; 75%)	6 (3; 9)	6 (3; 9)	6 (3; 9)	
<i>M\pmSD</i>	5,9 \pm 3,5	5,8 \pm 3,5	6,1 \pm 3,5	
Сила сжатия кисти, кг*				
Мужчины	22 (16; 30)	22 (17; 30)	22 (15; 32)	0,817
Женщины	16 (11; 21)	16 (11; 21)	16 (10; 21)	0,419
Снижение силы сжатия кисти, %	70,8	72,0	69,0	0,047
Скорость ходьбы, м/с*	0,60 (0,46; 0,83)	0,57 (0,44; 0,82)	0,67 (0,47; 0,83)	0,002
Снижение скорости ходьбы, %	56,1	58,4	53,1	0,001
Тест Мини-Ког, баллы				0,068
<i>Me</i> (25%; 75%)	3 (2; 4)	3 (2; 4)	3 (2; 4)	
<i>M\pmSD</i>	2,89 \pm 1,51	2,86 \pm 1,49	2,94 \pm 1,53	
Гериатрическая шкала депрессии, баллы*	4 (2; 8)	5 (2; 8)	4 (2; 7)	<0,001
Шкала базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартела), баллы				<0,001
<i>Me</i> (25%; 75%)	95 (85; 100)	95 (85; 100)	95 (90; 100)	
<i>M\pmSD</i>	88,5 \pm 17,8	87,6 \pm 18,1	89,8 \pm 17,3	
Шкала повседневной инструментальной активности Луотона, баллы				0,031
<i>Me</i> (25%; 75%)	7 (5; 8)	7 (5; 8)	7 (5; 8)	
<i>M\pmSD</i>	6,24 \pm 2,16	6,19 \pm 2,17	6,31 \pm 2,14	
Краткая шкала оценки питания MNA, баллы*	12 (10; 13)	12 (10; 13)	12 (10; 13)	0,227
Самооценка качества жизни по ВАШ, баллы				0,029
<i>Me</i> (25%; 75%)	7 (5; 8)	7 (5; 8)	7 (5; 8)	
<i>M\pmSD</i>	6,4 \pm 2,1	6,3 \pm 2,1	6,5 \pm 2,2	
Самооценка состояния здоровья по ВАШ, баллы*	5 (5; 7)	5 (4; 7)	6 (5; 7)	<0,001
Самооценка боли по ВАШ в момент осмотра, баллы*	3 (0; 5)	3 (0; 5)	2 (0; 5)	<0,001
Самооценка боли по ВАШ за последнюю неделю, баллы*	4 (2; 6)	5 (3; 7)	3 (0; 5)	<0,001

*Результаты представлены как *Me* (25%; 75%).

потребность в использовании вспомогательных средств и худшие показатели физического функционирования. Самая сильная ассоциация ОА констатирована для синдрома хронической боли (ОШ 3,02, 95% ДИ 2,50–3,64; $p<0,001$).

Обсуждение

Целью нашего исследования явилась оценка распространенности ОА и анализ его ассоциации с ГС у лиц 65 лет и старше. Многочисленные исследования демонстрируют, что наибольшая распространенность ОА отмечается у пациентов в возрасте старше 60 лет и составляет 30–50% [17–20]. Сопоставимая частота (57,6%) встречаемости ОА показана и в нашем исследовании.

Данные о связи ОА с ГС в литературе представлены отдельными ГС. Так, приведены ассоциации ОА и саркопении [21, 22], ОА и падений [23], ОА и депрессии [24, 25]. Мы получили ассоциацию ОА не только с перечисленными ГС, но и с базовой и инструментальной зависимостью в повседневной жизни, сенсорными дефицитами, недержанием

мочи. На наш взгляд, требуются дальнейшие научные исследования для подкрепления этих результатов.

М. Castell и соавт. в своем исследовании показали увеличение риска СА у пациентов с ОА (ОШ 2,96, 95% ДИ 2,11–4,16) с поправками на возраст, образование, ИМТ, коморбидность [19]. В нашем исследовании достоверной ассоциации не получено. Это объясняется разными методами фенотипирования пациентов с СА. В отечественной клинической практике используются более строгие критерии СА, что сужает круг пациентов, характеризующихся термином «frailty» (хрупкость) в европейских странах, где и проводилось представленное исследование.

При этом F. Sacciatore и соавт. показали, что пациенты с сочетанием «frailty» и ОА имели более высокий риск смерти по сравнению с пациентами только с «frailty» [9]. Это еще раз подтверждает необходимость рассматривать и ОА, и ГС не изолированно, а в плоскости взаимного отрицательного (в подавляющем большинстве случаев) влияния и более тяжелого прогноза у пожилых людей.

Таблица 3. Частота (%) использования вспомогательных средств у лиц в возрасте ≥ 65 лет в зависимости от наличия или отсутствия ОА ($n=4295$)

Table 3. Frequency (%) of the use of assistive devices in persons aged ≥ 65 years, depending on the presence or absence of osteoarthritis ($n=4295$)

Показатель	ОА (+), $n=2474$	ОА (-), $n=1821$	p
Использование вспомогательных средств	95,7	88,3	<0,001
Количество вспомогательных средств			
Me (25%; 75%)	2 (2; 3)	2 (1; 3)	<0,001
$M \pm SD$	2,5 \pm 1,4	1,9 \pm 1,3	<0,001
Очки/линзы	83,3	74,0	<0,001
Слуховой аппарат	8,0	6,3	0,026
Зубные протезы	64,6	53,1	<0,001
Трость	37,8	25,6	<0,001
Костыли	2,9	1,7	0,011
Ходунки	5,1	2,4	<0,001
Инвалидное кресло	2,0	1,6	0,347
Ортопедическая обувь	5,9	3,8	0,003
Ортопедические стельки	12,0	7,6	<0,001
Ортопедический корсет	6,4	2,4	<0,001
Урологические прокладки	17,5	8,8	<0,001
Памперсы/впитывающие пеленки	6,8	4,5	0,002
Вспомогательные средства для облегчения мобильности (трость, костыли, ходунки, инвалидное кресло)	42,2	27,8	<0,001
Абсорбирующее белье при недержании мочи/кала (урологические прокладки, памперсы)	21,1	11,3	<0,001

Терапия ОА у пациентов старших возрастных групп

Лечебные интервенции при ОА у пациентов старше 60 лет должны представлять комплексную программу, включающую методы немедикаментозного и медикаментозного воздействия. Учитывая представленные выше данные, особое внимание следует уделять выявлению и коррекции ГС.

Необходимо разрабатывать и реализовывать комплекс лечебных упражнений. Доказано, что регулярное выполнение такого комплекса связано с независимым обезболивающим эффектом у пациентов с ОА [26]. Важно учесть, что для пациентов старших возрастных групп нужно выбирать легко выполнимые комплексы, состоящие из 2–3 упражнений, с частотой повторения 7–9 раз. Лучшим решением могут стать упражнения на тренировку баланса и равновесия, выносливости мышц, расширение режима прогулок и ходьбы.

Таблица 4. Распространенность (%) ГС у лиц в возрасте ≥ 65 лет в зависимости от наличия или отсутствия ОА ($n=4295$)

Table 4. Prevalence (%) of geriatric syndromes in persons ≥ 65 years of age, depending on the presence or absence of osteoarthritis ($n=4295$)

Показатель	ОА (+), $n=2474$	ОА (-), $n=1821$	p
Хронический болевой синдром	92,4	80,1	<0,001
Базовая зависимость в повседневной жизни	65,7	55,0	<0,001
Синдром СА	63,7	61,4	0,129
Когнитивные нарушения	62,1	59,0	0,066
Инструментальная зависимость в повседневной жизни	55,7	52,3	0,026
Вероятная депрессия	50,7	44,7	<0,001
Недержание мочи	50,0	38,8	<0,001
Падения за предшествующий год	31,7	28,3	0,017
Сенсорный дефицит (любой)	16,9	13,2	0,001
Дефицит слуха	12,4	11,1	0,184
Ортостатическая гипотензия	8,0	7,8	0,800
Дефицит зрения	6,2	3,5	<0,001
Мальнутриция	5,1	7,0	0,010
Недержание кала	4,8	4,9	0,907
Пролежни	2,5	1,9	0,139

Особое внимание следует обратить на рекомендации по питанию пациента, включающие увеличение потребления белка (из расчета 1,5 г на 1 кг массы тела), снижение воспалительного потенциала диеты (исключение насыщенных жиров, быстроусвояемых углеводов, снижение гликемического индекса). При необходимости (недостаточность/дефицит витамина D в сыворотке крови) – рекомендовать дополнительный прием витамина D.

Важнейшей задачей в терапии ОА у пациентов старших возрастных групп является устранение биомеханических перегрузок суставов – подбор ортопедических стелек, брейсов и ортезов, средств для ходьбы [27, 28]. Ряду пациентов может потребоваться комплексная ортопедическая коррекция.

Основное изменение стратегии терапии ОА последних лет – необходимость базисной терапии рецептурными формами хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата [29].

Рецептурная форма глюкозамина сульфата представляет собой микрокристаллическую сульфатную соль глюкозамина (мГС). Известно, что мГС способен подавлять синтез провоспалительных цитокинов в тканях сустава на уровне хондроцитов, синовиоцитов, миоцитов и остеоцитов [30]. В экспериментальных исследованиях убедительно доказано снижение концентрации циклооксигеназы-2 (основной медиатор-активатор ноцицептивных волокон) при использовании мГС, причем данный эффект реализуется и за счет подавления активности нуклеарного фактора κB , и за счет предотвращения ко-трансляционного N-гликозилирования циклооксигеназы-2 и облегчения оборота белка циклооксигеназы-2 [31].

В недавно опубликованном сетевом метаанализе убедительно доказано, что именно прием мГС в течение 6 мес, в

Таблица 5. Ассоциации между ОА и другими ГС у лиц в возрасте ≥ 65 лет (однофакторный регрессионный анализ)
Table 5. Associations between osteoarthritis and other geriatric syndromes in persons aged ≥ 65 years (univariate regression analysis)

ГС	n	ОШ	95% ДИ	p
Мальнутриция	4295	0,72	0,56–0,92	0,010
Инструментальная зависимость в повседневной жизни	4295	1,15	1,02–1,30	0,026
Падения (за предшествующий год)	4289	1,18	1,03–1,34	0,017
Вероятная депрессия	4271	1,27	1,13–1,44	<0,001
Сенсорный дефицит (любой)	4294	1,34	1,13–1,59	0,001
Базовая зависимость в повседневной жизни	4295	1,57	1,38–1,77	<0,001
Недержание мочи	4295	1,58	1,39–1,78	<0,001
Дефицит зрения	4294	1,84	1,36–2,48	<0,001
Хронический болевой синдром	4295	3,02	2,50–3,64	<0,001

Примечание. Зависимая переменная – ГС.

сравнении с рядом фармакологических интервенций, обладает одним из лучших анальгетических потенциалов и эффектом в восстановлении нарушенных функций суставов [32]. Другой сетевой метаанализ, включивший 28 рандомизированных контролируемых исследований с общей численностью исследованной популяции 11 890 пациентов и с контролем магнитно-резонансной томографии или рентгенологическим контролем межсуставной щели, доказал, что мГС обладает и болезньюмодифицирующим эффектом (стандартизованная разность средних 0,16, 95% ДИ 0,04–0,28) [33].

Обезболивающий потенциал терапии мГС реализуется в период от 3 мес до 3 лет и не сопровождается развитием нежелательных эффектов терапии, частота побочных эффектов сопоставима с плацебо [34–36].

В настоящее время особое место в терапии ОА уделяется влиянию лекарственных препаратов на микробиом кишечника, структурные изменения которого связаны с прогрессированием ОА [37]. Данные сравнительного хемотробиомного анализа эффектов мГС (исследован препарат Сустагард® артро), диклофенака, ацетилсалициловой кислоты, лактозы, лактулозы, фруктозы на репрезентативную выборку 38 бактерий-комменсалов микробиоты человека и на 120 болезнетворных бактерий продемонстрировал, что воздействие мГС на микробиом практически идентично профилю действия лактозы (AUC 0,23±0,18). Анализ значений минимальной ингибирующей концентрации (minimal inhibitory concentration – MIC) для болезнетворных микроорганизмов показал, что диклофенак в большей степени поддерживал рост патогенной флоры (среднее значение MIC 35±1,4 мкг/мл), чем глюкозамин сульфат (MIC 16±1,5 мкг/мл) и ацетилсалициловая кислота (MIC 23±2,2 мкг/мл) [38]. Авторы другого исследования убедительно доказали, что мГС значительно изменяет структуру микробиоты кишечника и количество специфических бактериальных родов по сравнению с плацебо. Эти результаты предполагают, что микробный метаболизм мГС приводит к изменениям в микробной структуре кишечника и выработке вторичных метаболитов, которые уменьшают

воспаление [39]. Это дополняет понимание противовоспалительного эффекта мГС и дополнительно обосновывает безопасность базисной терапии данным средством.

Заключение

В РФ фармацевтическая субстанция мГС представлена препаратом Сустагард® артро, продемонстрировавшим в исследовании снижение боли в суставах на 66,5% при лечении ОА в поликлинических условиях в течение 2 мес [40].

Таким образом, только комплексный подход, включающий коррекцию ГС, методы немедикаментозного лечения и базисной медикаментозной терапии позволяют достичь эффективного контроля боли при ОА у пациентов старших возрастных групп.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания «Оптимизация диагностики и ведения сочетанных заболеваний опорно-двигательного аппарата у пациентов пожилого и старческого возраста с целью сохранения автономности» №69.7-2021.

Funding source. The study was carried out within the framework of the state task "Optimization of diagnosis and management of combined diseases of the musculoskeletal system in elderly and senile patients in order to maintain autonomy" No. 69.7-2021.

Список сокращений

АД – артериальное давление
 ВАШ – визуальная аналоговая шкала
 ГС – гериатрический синдром
 ДИ – доверительный интервал
 ИМТ – индекс массы тела
 КБТФФ – краткая батарея тестов физического функционирования
 КГО – комплексная гериатрическая оценка

мГС – микрокристаллический глюкозамин сульфат
 ОА – остеоартрит
 ОШ – отношение шансов
 СА – старческая астения
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 MIC (minimal inhibitory concentration) – минимальная ингибирующая концентрация

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sacitharan PK. Ageing and Osteoarthritis. *Subcell Biochem.* 2019;91:123-59. DOI:10.1007/978-981-13-3681-2_6
- Mandl LA. Osteoarthritis year in review 2018: clinical. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(3):359-64. DOI:10.1016/j.joca.2018.11.001
- Leyland KM, Gates LS, Sanchez-Santos MT, et al.; PCCOA Steering Committee. Knee osteoarthritis and time-to all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(3):529-45. DOI:10.1007/s40520-020-01762-2
- Sharma PK, Reddy BM, Ganguly E. Frailty Syndrome among oldest old Individuals, aged ≥ 80 years: Prevalence & Correlates. *J Frailty Sarcopenia Falls.* 2020;5(4):92-101. DOI:10.22540/JFSF-05-092
- Thinuan P, Siviroj P, Lettrakarannon P, Lorga T. Prevalence and Potential Predictors of Frailty among Community-Dwelling Older Persons in Northern Thailand: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(11):4077. DOI:10.3390/ijerph17114077
- Yoshimura N, Nakamura K, Tanaka S. Epidemiology of the Locomotive Organ Diseases. *Health Issues and Care System for the Elderly.* 2019;69-81. DOI:10.1007/978-981-13-1762-0_5
- Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины.* 2020;1:11-46 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;1:11-46 (in Russian)]. DOI:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46
- Arora M, Sun CL, Ness KK, et al. Physiologic Frailty in Nonelderly Hematopoietic Cell Transplantation Patients: Results From the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *JAMA Oncol.* 2016;2(10):1277-86. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.0855
- Cacciatore F, Della-Morte D, Basile C, et al. Long-term mortality in frail elderly subjects with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(2):293-9. DOI:10.1093/rheumatology/ket348
- Meessen JM, Leichtenberg CS, Tilbury C, et al. Frailty in end-stage hip or knee osteoarthritis: validation of the Groningen Frailty Indicator (GFI) questionnaire. *Rheumatol Int.* 2018;38(5):917-24. DOI:10.1007/s00296-017-3868-1
- Salaffi F, Farah S, Di Carlo M. Frailty syndrome in rheumatoid arthritis and symptomatic osteoarthritis: an emerging concept in rheumatology. *Acta Biomed.* 2020;91(2):274-96. DOI:10.23750/abm.v91i2.9094
- Knox PJ, Coyle PC, Pugliese JM, et al. Hip osteoarthritis signs and symptoms are associated with increased fall risk among community-dwelling older adults with chronic low back pain: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):71. DOI:10.1186/s13075-021-02455-5
- De Ceuninck F, Fradin A, Pastureau P. Bearing arms against osteoarthritis and sarcopenia: when cartilage and skeletal muscle find common interest in talking together. *Drug Discov Today.* 2014;19(3):305-11. DOI:10.1016/j.drudis.2013.08.004
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. DOI:10.1016/0021-9681(87)90171-8
- Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2020;2:115-30 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines frailty. Part 2. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;2:115-30 (in Russian)]. DOI:10.37586/2686-8636-2-2020-115-130
- Воробьева Н.М., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., и др. Российское эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ: протокол и базовые характеристики участников. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2021;1:35-43 [Vorobyeva NM, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, et al. Russian epidemiological study EVKALIP: protocol and basic characteristics of participants. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2021;1:35-43 (in Russian)]. DOI:10.37586/2686-8636-1-2021-35-43
- Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull.* 2013;105:185-99. DOI:10.1093/bmb/lds038
- Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(9):1207-13. DOI:10.1002/art.24021
- Castell MV, van der Pas S, Otero A, et al. Osteoarthritis and frailty in elderly individuals across six European countries: results from the European Project on OsteoArthritis (EPOSA). *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:359. DOI:10.1186/s12891-015-0807-8
- Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, et al. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1659-64. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203355
- Jeon H, Lee SU, Lim JY, et al. Low skeletal muscle mass and radiographic osteoarthritis in knee, hip, and lumbar spine: a cross-sectional study. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(11):1557-62. DOI:10.1007/s40520-018-1108-5
- Misra D, Fielding RA, Felson DT, et al.; MOST study. Risk of Knee Osteoarthritis With Obesity, Sarcopenic Obesity, and Sarcopenia. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(2):232-7. DOI:10.1002/art.40692
- Doré AL, Golightly YM, Mercer VS, et al. Lower-extremity osteoarthritis and the risk of falls in a community-based longitudinal study of adults with and without osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(5):633-9. DOI:10.1002/acr.22499
- Hampton SN, Nakonezny PA, Richard HM, Wells JE. Pain catastrophizing, anxiety, and depression in hip pathology. *Bone Joint J.* 2019;101-B(7):800-7. DOI:10.1302/0301-620X.101B7.BJJ-2018-1309.R1
- Rathbun AM, Shardell MD, Ryan AS, et al. Association between disease progression and depression onset in persons with radiographic knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(11):3390-9. DOI:10.1093/rheumatology/keaa141
- Tanaka R, Ozawa J, Kito N, Moriyama H. Efficacy of strengthening or aerobic exercise on pain relief in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rehabil.* 2013;27(12):1059-71. DOI:10.1177/0269215513488898
- Dean E, Hansen RG. Prescribing optimal nutrition and physical activity as "first-line" interventions for best practice management of chronic low-grade inflammation associated with osteoarthritis: evidence synthesis. *Arthritis.* 2012;2012:560634. DOI:10.1155/2012/560634
- Grassel S, Muschter D. Recent advances in the treatment of osteoarthritis. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-325. DOI:10.12688/f1000research.22115.1
- Bruyère O, Honvo G, Veronese 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
- Largo R, Alvarez-Soria MA, Diez-Ortego I, et al. Glucosamine inhibits IL-1beta-induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003;11(4):290-8. DOI:10.1016/s1063-4584(03)00028-1
- Jang BC, Sung SH, Park JG, et al. Glucosamine hydrochloride specifically inhibits COX-2 by preventing COX-2 N-glycosylation and by increasing COX-2 protein turnover in a proteasome-dependent manner. *J Biol Chem.* 2007;282(38):27622-32. DOI:10.1074/jbc.M610778200
- Beaudart C, Lengelé L, Leclercq V, et al. Symptomatic Efficacy of Pharmacological Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis with a 6-Month Time Horizon. *Drugs.* 2020;80(18):1947-59. DOI:10.1007/s40265-020-01423-8
- Yang W, Sun C, He SQ, et al. The Efficacy and Safety of Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs for Knee and Hip Osteoarthritis – a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Gen Intern Med.* 2021;36(7):2085-93. DOI:10.1007/s11606-021-06755-z
- Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum.* 2007;56(2):555-67. DOI:10.1002/art.22371
- Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised,

- placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001;357(9252):251-6. DOI:10.1016/S0140-6736(00)03610-2
36. Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2113-23. DOI:10.1001/archinte.162.18.2113
37. Biver E, Berenbaum F, Valdes AM, et al. Gut microbiota and osteoarthritis management: An expert consensus of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO). *Ageing Res Rev*. 2019;55:100946. DOI:10.1016/j.arr.2019.100946
38. Громова О.А., Торшин И.Ю., Наумов А.В., Максимов В.А. Хемомикробиомный анализ глюкозамина сульфата, пребиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов. *Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020;13(3):270-81 [Gromova OA, Torshin IYu, Naumov AV, Maksimov VA. Chemomicrobiomic analysis of glucosamine sulfate, prebiotics and non-steroidal antiinflammatory drugs. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya/Farmakoekonomika.Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(3):270-81 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.049
39. Navarro SL, Levy L, Curtis KR, et al. Modulation of Gut Microbiota by Glucosamine and Chondroitin in a Randomized, Double-Blind Pilot Trial in Humans. *Microorganisms*. 2019;7(12):610. DOI:10.3390/microorganisms7120610
40. Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Никитин А.В. Эффективность лечения глюкозамин сульфатом (Сустагард артро) больных остеоартритом в поликлинических условиях. *Фарматека*. 2016;13(326)39-43 [Vasilieva LV, Evstratova EF, Nikitin AV. Efficacy of treatment with glucosamine sulfate (Sustaguard artro) in patients with osteoarthritis in the outpatient settings. *Farmateka*. 2016;13(326)39-43 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность: согласованное мнение экспертов по результатам онлайн-совещания и обсуждения исследования EMPEROR-Preserved

Г.П. Арутюнов¹, Ю.М. Лопатин^{2,3}, А.С. Аметов⁴, Ф.Т. Агеев⁵, М.Б. Анциферов⁶, С.В. Виллевалде^{1,7}, Н.Г. Виноградова⁸, Г.Р. Галстян⁹, А.С. Галявич¹⁰, С.Р. Гиляревский⁴, М.Г. Глезер¹¹, И.В. Жиров^{4,5}, М.В. Ильин¹², А.Ю. Лебедева^{1,13}, С.М. Недогода², В.В. Салухов¹⁴, Е.И. Тарловская⁸, С.Н. Терешенко⁵, И.В. Фомин⁸, Ю.Ш. Халимов¹⁴, Н.Р. Хасанов¹⁰, Д.В. Черкашин¹⁴, С.С. Якушин¹⁵

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

³ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр», Волгоград, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

⁹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

¹⁰ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

¹¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

¹²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

¹³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁴ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁵ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

Аннотация

На состоявшемся 16 сентября 2021 г. международном онлайн-совещании экспертов рассмотрены результаты программы исследований эмпаглифлозина: EMPA-REG Outcome, EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved. Проанализированы данные о частоте развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и болезни почек при применении эмпаглифлозина по сравнению с плацебо у пациентов с хронической сердечной недостаточностью независимо от наличия сахарного диабета 2-го типа. Отмечена важность положительных результатов исследования EMPEROR-Preserved и обсуждено их значение для клинической практики. Принят ряд предложений, которые позволят ускорить внедрение терапии эмпаглифлозином в клиническую практику лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и преодолеть клиническую инертность.

Ключевые слова: эмпаглифлозин, хроническая сердечная недостаточность, госпитализация, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, сердечно-сосудистая смертность, хроническая болезнь почек, исследование EMPEROR-Preserved, исследование EMPEROR-Reduced, исследование EMPA-REG Outcome, клиническая инерция

Для цитирования: Арутюнов Г.П., Лопатин Ю.М., Аметов А.С., Агеев Ф.Т., Анциферов М.Б., Виллевалде С.В., Виноградова Н.Г., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Жиров И.В., Ильин М.В., Лебедева А.Ю., Недогода С.М., Салухов В.В., Тарловская Е.И., Терешенко С.Н., Фомин И.В., Халимов Ю.Ш., Хасанов Н.Р., Черкашин Д.В., Якушин С.С. Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность: согласованное мнение экспертов по результатам онлайн-совещания и обсуждения исследования EMPEROR-Preserved. Терапевтический архив. 2021;93(12):1491–1497. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201281

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Тарловская Екатерина Иосифовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ПИМУ. Тел.: +7(987)088-76-28; E-mail: etarlovskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9659-7010

✉ **Ekaterina I. Tarlovskaya.** E-mail: etarlovskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9659-7010

✉ **Виноградова Надежда Георгиевна** – д-р мед. наук, доц. каф. терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: vinogradovang@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3391-7937

✉ **Nadezhda G. Vinogradova.** ORCID: 0000-0002-3391-7937

Арутюнов Григорий Павлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зав. каф. внутренних болезней и общей физиотерапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-6645-2515

Gregory P. Arutyunov. ORCID: 0000-0002-6645-2515

Лопатин Юрий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ, зав. отд-нием ГБУЗ ВОККЦ. ORCID: 0000-0001-8744-7144

Yuri M. Lopatin. ORCID: 0000-0001-8744-7144

Аметов Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-7936-7619

Aleksandr S. Ametov. ORCID: 0000-0002-7936-7619

Агеев Фаиль Таипович – д-р мед. наук, проф., рук. научно-диспансерного отд. Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-4369-1393

Fail T. Ageev. ORCID: 0000-0003-4369-1393

Анциферов Михаил Борисович – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер». ORCID: 0000-0002-9944-2997

Mikhail B. Antsiferov. ORCID: 0000-0002-9944-2997

Empagliflozin and heart failure: position paper of the experts on the results of the online meeting and discussion of the EMPEROR-Preserved Trial

Gregory P. Arutyunov¹, Yuri M. Lopatin^{2,3}, Aleksandr S. Ametov⁴, Fail T. Ageev⁵, Mikhail B. Antsiferov⁶, Svetlana V. Villevalde^{1,7}, Nadezhda G. Vinogradova^{8,9}, Gagik R. Galstyan⁹, Albert S. Galyavich¹⁰, Sergey R. Gilyarevskiy⁴, Maria G. Glezer¹¹, Igor V. Zhironov^{4,5}, Mikhail V. Ilyin¹², Anastasiya Iu. Lebedeva^{1,13}, Sergey M. Nedogoda², Vladimir V. Salukhov¹⁴, Ekaterina I. Tarlovskaya^{8,9}, Sergey N. Tereshchenko⁵, Igor V. Fomin⁸, Iurii Sh. Khalimov¹⁴, Niaz R. Khasanov¹⁰, Dmitriy V. Cherkashin¹⁴, Sergey S. Yakushin¹⁵

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

³Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁵National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

⁶Endocrinology Dispensary, Moscow, Russia;

⁷Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

⁸Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

⁹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

¹⁰Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

¹¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

¹²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

¹³Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

¹⁴Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

¹⁵Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Abstract

At an international online expert meeting held on September 16, 2021, the results of the empagliflozin research program EMPA-REG Outcome, EMPEROR-Reduced and EMPEROR-Preserved were reviewed. We analyzed cardiovascular and renal outcomes during the treatment with empagliflozin in patients with chronic heart failure, regardless of the presence of type 2 diabetes mellitus. The positive results of the EMPEROR-Preserved study are updated and their significance for clinical practice is discussed. Several proposals have been adopted that will accelerate the introduction of empagliflozin therapy into practice in patients with heart failure and overcome clinical inertia.

Keywords: empagliflozin, chronic heart failure, hospitalization, decompensation of chronic heart failure, cardiovascular mortality, chronic kidney disease, EMPEROR-Preserved trial, EMPEROR-Reduced trial, EMPA-REG Outcome trial, clinical inertia

For citation: Arutyunov GP, Lopatin YuM, Ametov AS, Ageev FT, Antsiferov MB, Villevalde SV, Vinogradova NG, Galstyan GR, Galyavich AS, Gilyarevskiy SR, Glezer MG, Zhironov IV, Ilyin MV, Lebedeva Iu, Nedogoda SM, Salukhov VV, Tarlovskaya EI, Tereshchenko SN, Fomin IV, Khalimov IuSh, Khasanov NR, Cherkashin DV, Yakushin SS. Empagliflozin and heart failure: position paper of the experts on the results of the online meeting and discussion of the EMPEROR-Preserved Trial. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1491–1497. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201281

Введение

Актуальность проблемы профилактики и лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) в мире обусловлена быстрым увеличением числа пациентов с ХСН, а также распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к развитию ХСН [1, 2].

Несмотря на разработку новых подходов и успехи последних лет в лечении сердечной недостаточности (СН), ее течение остается «злокачественным» и сходным с таковым при некоторых распространенных типах рака [3]. Риск смертельного исхода при ХСН, соответствующей любому функциональному классу (ФК), более чем в 10 раз превышает

Виллевальде Светлана Вадимовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии фак-та подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», нач. службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0001-7652-2962

Svetlana V. Villevalde. ORCID: 0000-0001-7652-2962

Галстян Гагик Радикович – д-р мед. наук, проф., и.о. зам. дир. Института диабета, зав. отд-нием диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6581-4521

Gagik R. Galstyan. ORCID: 0000-0001-6581-4521

Галыавич Альберт Сарварович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», гл. внештатный кардиолог ПФО. ORCID: 0000-0002-4510-6197

Albert S. Galyavich. ORCID: 0000-0002-4510-6197

Гиляревский Сергей Руджерович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-8505-1848

Sergey R. Gilyarevskiy. ORCID: 0000-0002-8505-1848

Глезер Мария Генриховна – д-р мед. наук, проф. каф. профилактической и неотложной кардиологии НИО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0995-1924

Maria G. Glezer. ORCID: 0000-0002-0995-1924

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-4066-2661

Igor V. Zhironov. ORCID: 0000-0002-4066-2661

шает такой риск в общей популяции [2]. Имеются данные о том, что после установления диагноза ХСН в течение 5 лет выживают не более 50% больных [4]. Известно о существенном ухудшении прогноза пациентов после декомпенсации ХСН, при которой требовалась госпитализация [5].

Приоритетными задачами лечения ХСН считаются: замедление прогрессирования ХСН и улучшение качества жизни пациентов, а также влияние на частоту госпитализаций и прогноз [6]. Для выполнения поставленных задач в национальных и европейских рекомендациях указаны группы лекарственных препаратов, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости при ХСН [6, 7]. Однако большая доказательная база по влиянию на прогноз пациентов и снижение частоты госпитализаций получена для ХСН с низкой фракцией выброса – ФВ (ХСНнФВ) левого желудочка (ЛЖ). Для лечения ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) с классом ЕОК ІВ (УУР А, УДД 1) сегодня рекомендованы только петлевые диуретики для пациентов с застойными явлениями [6]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы и альдостерона антагонисты при ХСНсФВ представлены с классом ЕОК ІІbV (УУР В, УДД 2) с целью снижения риска госпитализаций, связанных с обострением СН [6].

Для пациентов с ХСН и промежуточной ФВ ЛЖ (ХСНпФВ) также нет лечения с уровнем рекомендаций I, так как они основаны на данных субанализов ранее выполненных исследований. Клинические рекомендации 2020 г. указывают, что при лечении пациентов с ХСНпФВ следует рассмотреть возможность использования терапевтических подходов, рекомендованных для пациентов с ХСНнФВ (УУР А, УДД 2) [6].

В зарубежной и отечественной литературе последних лет обсуждается значение ФВ ЛЖ и необходимость выде-

ления «клинических фенотипов» ХСН [7–10]. Результаты исследований свидетельствуют о преобладании ишемической болезни сердца как причины ХСН у пациентов с ХСНнФВ и ХСНпФВ («ишемический» фенотип) и преобладании сахарного диабета – СД («неишемический» фенотип) у пациентов с ХСНсФВ [11].

В мировой практике число пациентов с СД 2-го типа (СД 2) значительно возрастает, что также происходит в Российской Федерации [12, 13]. По данным исследования ЭПОХА, с 2005 по 2017 г. увеличилась доля пациентов с ХСНсФВ (которая определялась как ФВ ЛЖ >50%) на 21,5% и достигла 53% популяции больных с ХСН, а доля пациентов с ХСНнФВ (которая определялась как ФВ <40%) в 2017 г. составила 24% [2]. В американском исследовании баз данных FHS (Framingham Heart Study) и CHS (Cardiovascular Health Study) с 1990 по 2009 г. установлено, что распространенность ХСНсФВ с каждым десятилетием увеличивалась как среди мужчин, так и среди женщин [14]. На основании представленных данных в США в XXI в. проблема ХСНсФВ обозначена как неинфекционная эпидемия. В 2015 г. опубликованы данные, свидетельствующие о более высокой распространенности ХСНсФВ в РФ (до 78%) среди амбулаторных пациентов с ХСН [15]. По данным госпитального регистра GWTG-HF в США среди 39 982 госпитализированных пациентов с ХСН 46% имели ХСНсФВ, 8,2% имели ХСНпФВ и 46% пациентов – ХСНнФВ [16].

Таким образом, проблема ХСНсФВ актуальна, ожидается рост числа таких больных, следовательно, необходимо разрабатывать новые подходы к лечению данной категории пациентов.

Эффективная программа управления ХСН должна включать этапы стационарного и амбулаторного наблюдения, оптимальное медикаментозное ведение, проведение реабилитационных мероприятий [6, 7]. Задачи по стандартизации

Ильин Михаил Витальевич – д-р мед. наук, декан фак-та подготовки кадров высшей квалификации, зав. каф. терапии ИПДО ФГБОУ ВО ЯрГМУ. ORCID: 0000-0001-6278-374X

Лебедева Анастасия Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зам. глав. врача по медицинской части ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского». ORCID: 0000-0002-4060-0786

Недогода Сергей Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. ORCID: 0000-0001-5981-1754

Салухов Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф., нач. 1-й каф. терапии усовершенствования врачей ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-1851-0941

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-9234-6129

Фомин Игорь Владимирович – д-р мед. наук, доц., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПИМУ. ORCID: 0000-0003-0258-5279

Халимов Юрий Шавкатович – д-р мед. наук, проф., нач. каф. военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-7755-7275

Хасанов Нияз Рустемович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0002-7760-0763

Черкашин Дмитрий Викторович – д-р мед. наук, проф., нач. каф. военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-1363-6860

Якушин Сергей Степанович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ. ORCID: 0000-0002-1394-3791

Mikhail V. Ilyin. ORCID: 0000-0001-6278-374X

Anastasiya Iu. Lebedeva. ORCID: 0000-0002-4060-0786

Sergey M. Nedogoda. ORCID: 0000-0001-5981-1754

Vladimir V. Salukhov. ORCID: 0000-0003-1851-0941

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Igor V. Fomin. ORCID: 0000-0003-0258-5279

Iurii Sh. Khalimov. ORCID: 0000-0002-7755-7275

Niaz R. Khasanov. ORCID: 0000-0002-7760-0763

Dmitriy V. Cherkashin. ORCID: 0000-0003-1363-6860

Sergey S. Yakushin. ORCID: 0000-0002-1394-3791

подходов к медикаментозному лечению больных с ХСН стоят перед медицинскими сообществами во всех развитых странах мира.

Программа исследований эмпаглифлозина

Современным инновационным лечением пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), включая ХСН и СД 2, является применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ИНГЛТ2), реализующего мультидисциплинарный подход к снижению риска сердечно-сосудистой смерти (ССС), повторных госпитализаций и снижению потери почечной функции [17–19].

Эмпаглифлозин зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат для широкого круга пациентов с СД 2. Эффективность и безопасность длительного применения эмпаглифлозина у пациентов с СД 2 и высоким кардиоваскулярным риском доказана в проспективном многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании EMPA-REG OUTCOME [17]. В рамках исследования показано, что применение препарата эмпаглифлозин позволяет достичь численного снижения риска общей смерти на 32%, ССС – на 38%, уменьшение числа госпитализаций по поводу СН – на 35% у пациентов с СД 2 и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [17]. Отмечено, что снижение риска госпитализаций по причине СН не зависело от исходного уровня гликированного гемоглобина и к тому же сердечно-сосудистые эффекты препарата не были связаны с влиянием на гликемию [17].

Высокая клиническая эффективность препарата эмпаглифлозин у пациентов с СД 2, имеющих высокий ССР, послужила основой изучения эффектов данного препарата у пациентов с ХСН.

Преимущества ИНГЛТ2 для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХСН связаны с благоприятным влиянием на эндотелиальную функцию, сосудистую жесткость, артериальное давление (АД), объемную перегрузку, ремоделирование миокарда, фиброз, воспаление, оксидативный стресс и нейрогормональную активацию [20–22]. Важным является эффект ИНГЛТ2 на сохранение почечной функции и предотвращение развития терминальной стадии хронической болезни почек или стойкого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) независимо от наличия СД 2 [19, 23].

В связи с этим большой практический интерес имеют программы исследований эмпаглифлозина EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved, которые включили пациентов с ХСН независимо от статуса диабета и ставили целью ответить на 3 главных вопроса: каково влияние на сердечно-сосудистую летальность и госпитализацию по причине СН, эффект в отношении общей частоты госпитализаций по причине СН, эффект в отношении сохранения почечной функции [23, 24]. Исследование EMPEROR-Reduced включило 3730 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ 40% и менее, а исследование EMPEROR-Preserved включило 5988 пациентов с ФВ ЛЖ более 40% [23, 24].

Особая важность исследования EMPEROR-Reduced заключается в том, что в него включались пациенты с ХСН независимо от статуса диабета и СКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м². В исследовании продемонстрировано положительное влияние эмпаглифлозина на снижение риска ССС или госпитализации по причине СН на 25%, снижение риска госпитализаций по причине СН на 30%, уменьшение риска снижения функции почек и снижение риска развития комбинированной конечной почечной точки на 50%, что свидетельствует о значимом замедлении прогрессирования хронической

болезни почек независимо от наличия СД [23]. Необходимо отметить, что в данном исследовании пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию, и исходно около 90% больных получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) и 94,7% получали β -адреноблокаторы, более 70% пациентов получали альдостерона антагонисты, и, несмотря на это, эмпаглифлозин показал выраженное положительное влияние на прогноз [25]. Обращает на себя внимание низкое значение числа больных, которых необходимо лечить, равное 19 для данной популяции пациентов, и раннее начало наступления эффекта лечения [23].

На основании всего сказанного очевидно, что данная терапия относится к новой базисной терапии ХСН, и в Европейских рекомендациях 2021 г. терапия ИНГЛТ2 (дапаглифлозин и эмпаглифлозин) рекомендована с уровнем доказательств IA [7]. В РФ 15 сентября 2021 г. внесено дополнение в инструкцию к препарату эмпаглифлозин, что дает ему право занять аналогичное место в национальных рекомендациях, утвержденных Минздравом России.

Результаты исследования EMPEROR-Preserved и их значение для клинической практики

27 августа 2021 г. на конгрессе Европейского общества кардиологов впервые представлены результаты исследования EMPEROR-Preserved, которое посвящено оценке влияния эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую смертность и частоту госпитализаций, влияния на частоту первой и повторной госпитализаций и потерю функции почек у больных с ХСН и ФВ ЛЖ более 40% независимо от статуса диабета [24]. Учитывая, что до этого ни одно исследование не показало положительного влияния на прогноз у данной категории больных, интерес к результатам EMPEROR-Preserved очень велик в мировой практике.

Средняя продолжительность наблюдения пациентов в исследовании EMPEROR-Preserved составила 26,2 мес. Первичная конечная точка была следующей: время до первой подтвержденной ССС или госпитализации по причине СН. Вторичными конечными точками стали: первая или повторные госпитализации по причине СН и угловой коэффициент изменения расчетной СКФ по сравнению с исходным уровнем (использовалась формула СКД-EPI). В исследование включены пациенты с СД 2 и без СД 2 в возрасте ≥ 18 лет и ФК II–IV по NYHA, 1/3 пациентов имели ФВ ЛЖ 41–49% и 2/3 пациентов – ФВ ЛЖ 50% и выше [24]. К основным критериям исключения относились: инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование или другие крупные операции на сердце, инсульт или транзитная ишемическая атака в течение последних 90 дней до визита, трансплантация сердца или ожидание трансплантации сердца, острая декомпенсированная СН на момент включения в исследование, систолическое АД ≥ 180 мм рт. ст., симптоматическая гипотензия и/или систолическое АД < 100 мм рт. ст. при рандомизации, СКФ < 20 мл/мин/1,73 м² или потребность в диализе [24]. Интересно, что у 2/3 пациентов была «неишемическая» этиология ХСН, СД и фибрилляция предсердий были исходно у 1/2 пациентов, и у 1/2 пациентов исходно СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [24], что отражает высокую коморбидность данной категории больных и соответствует реальной клинической практике [26].

Основным результатом исследования EMPEROR-Preserved является снижение риска подтвержденного случая ССС или подтвержденной госпитализации по причине СН

на 21% на фоне лечения эмпаглифлозином [отношение рисков 0,79 (95% доверительный интервал 0,69–0,90), $p < 0,001$]. Причем наблюдалась однородность полученного результата в анализе по подгруппам пациентов. Эмпаглифлозин на 27% снижал риск первой или повторных госпитализаций по причине СН [отношение рисков 0,73 (95% доверительный интервал 0,61–0,88), $p < 0,001$]. По вторичной конечной точке – угловой коэффициент изменения расчетной СКФ по сравнению с исходным уровнем – получен также подтверждающий результат: +1,36 мл/мин/1,73 м²/год на эмпаглифлозине по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) [24].

Таким образом, исследование EMPEROR-Preserved является первым в мировой практике положительным исследованием у пациентов с ХСН и ФВ > 40%. Подходы к лечению этой категории пациентов ранее были ограничены подбором диуретической терапии и влиянием на коморбидные состояния [27]. Данные результаты подтверждают, что изученная популяция пациентов имеет высокий риск ССС и госпитализаций по причине СН, а применение эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут способно кардинально изменить траекторию течения заболевания. Нефропротективный эффект препарата эмпаглифлозин у пациентов с ХСН, полученный в исследовании EMPEROR-Reduced, успешно подтвержден в популяции пациентов с ХСНпФВ и ХСНсФВ. Результаты исследования EMPEROR-Preserved дополняют программу исследований эмпаглифлозина и вместе с результатами EMPEROR-Reduced свидетельствуют о положительном влиянии препарата при ХСН независимо от ФВ ЛЖ.

На основании вышеизложенного можно заключить, что препарат эмпаглифлозин можно отнести к болезнью-модифицирующим сердечно-сосудистым лекарственным средствам в разделах лечения ХСН независимо от статуса диабета и ФВ ЛЖ у пациентов высокого ССР.

Согласованное мнение экспертов

1. Группы пациентов, которым показано лечение эмпаглифлозином

Препарат эмпаглифлозин может быть назначен пациентам с ХСН ФК II–IV по NYHA независимо от ФВ ЛЖ и статуса диабета в отсутствие противопоказаний.

2. Внесение показаний в клинические рекомендации

Предлагается внести изменения в действующие Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность» Минздрава России в разделе лечения ХСНпФВ в связи с регистрацией показания в инструкции по применению препарата: эмпаглифлозин показан взрослым пациентам с СН (ФК II–IV по классификации NYHA) и сниженной ФВ, с или без СД 2 для снижения риска ССС и госпитализации по поводу СН; для замедления снижения функции почек*.

Учитывая важность результатов исследования EMPEROR-Preserved для клинической практики, рассмотреть внесение в Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность» Минздрава России для препарата эмпаглифлозин нового показания: лечение СН у взрослых пациентов (ФК II–IV по классификации NYHA) и промежуточной (или умеренно сниженной) и сохраненной ФВ ЛЖ с или без СД 2 для снижения риска ССС и госпитализации по поводу СН и для замедления снижения функции почек.

Данное показание необходимо дополнить отметкой о том, что в инструкции по применению препарата эмпа-

глифлозин данное показание на территории РФ пока не зарегистрировано и препарат может быть внесен в рекомендацию под эгидой Минздрава России только с отметкой «#» – off label. Такая стратегия позволит быстрее преодолеть клиническую инерцию в назначении ИНГЛТ2 у данной категории больных.

3. Последовательность назначения базисных препаратов для лечения ХСН

В настоящее время ИНГЛТ2 являются частью базисной терапии ХСНпФВ и в рекомендациях Европейского кардиологического общества имеют самый высокий уровень доказательств [7]. Последовательность изучения базисной терапии ХСН не должна диктовать последовательность назначения препаратов, так как она является всего лишь исторической последовательностью изучения лекарственных средств [28]. Все препараты для лечения ХСНпФВ должны быть назначены с учетом конкретной клинической ситуации, но в максимально сжатые сроки, что обеспечит быстрое улучшение прогноза жизни больных с СН. Для лечения ХСН и ФВ > 40% необходимо назначение препаратов, доказавших влияние на прогноз, в кратчайшие сроки и использование стратегии управления коморбидными состояниями с целью замедления прогрессирования ХСН [7, 24].

4. Преодоление клинической инертности в назначении базисной терапии ХСН и ИНГЛТ2

Несмотря на усилия кардиологических сообществ развитых стран мира по внедрению подходов к лечению ХСН, основанных на доказательствах высшего уровня, наблюдается клиническая инерция в назначении комбинаций лекарственных средств и оптимальных доз препаратов для лечения ХСН [29, 30].

В опубликованном в 2020 г. международном манифесте эндокринологов определено, что недостаточное использование ИНГЛТ2 «не позволяет пациентам с СД получать жизненно важное лечение, а также подвергает их большому риску госпитализации по поводу СН и прогрессирования почечной недостаточности» [31]. Данный манифест содержит стратегии борьбы с клинической инерцией, которые могут быть применены в кардиологической практике. Учитывая неблагоприятный прогноз пациентов с ХСН в отсутствие адекватного лечения, необходимо разработать план преодоления клинической инерции в кратчайшие сроки. Это позволит ускорить процесс внедрения данных доказательной медицины в реальную клиническую практику.

Заключение

Представленные результаты программы исследований эмпаглифлозина свидетельствуют о том, что терапия этим препаратом высокоэффективна в профилактике ССС и госпитализаций по причине СН, по-видимому, независимо от ФВ ЛЖ и наличия СД. Единая доза этого препарата и отсутствие необходимости в титрации при быстром улучшении прогноза свидетельствуют об уникальности данного лекарственного средства в практике лечения ХСН. Внесение изменений в клинические рекомендации позволит ускорить процесс внедрения данного лечения в клиническую практику, а следовательно, повлиять на прогноз пациентов с ХСН на популяционном уровне.

Конфликт интересов. Совет экспертов проходил при поддержке ООО «Берингер Ингельхайм».

Conflicts of interest. The Advisory Board supported by Boehringer Ingelheim LLC.

*Инструкция по применению лекарственного препарата Джардинс ЛП-002735.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Список сокращений

АД – артериальное давление
ИНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
ЛЖ – левый желудочек
СД – сахарный диабет
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
ССР – сердечно-сосудистый риск
ССС – сердечно-сосудистая смерть

ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка
ХСНпФВ – хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка
ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kraiem N, Poliakov D.S., Fomin I.V., et al. Динамика распространенности хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета в Нижегородской области с 2000 по 2017 год. *Кардиология*. 2018;58(2S):25-32 [Kraiem N, Poliakov DS, Fomin IV, et al. Dynamics of the prevalence of chronic heart failure and diabetes mellitus in the Nizhny Novgorod region from 2000 to 2017. *Kardiologiya*. 2018;58(2S):25-32 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2439
- Fomin I.V. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8:7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what we should do. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2016;8:7-13 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
- Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(9):1095-104. DOI:10.1002/ehf.822
- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1397-402. DOI:10.1056/NEJMoa020265
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot); Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808-17. DOI:10.1093/eurjhf/hft050
- Терещенко С.Н., Галивич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311-74 [Tereshchenko SN, Galivich AS, Uskach TM, et al. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020;25(11):311-74 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
- Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):872-81. DOI:10.1002/ehf.2206
- Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4(6):464-72. DOI:10.1016/j.jchf.2016.02.017
- Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка: существует ли клиническая необходимость выделения ее в отдельную подгруппу? *Кардиология*. 2018;58(12S):4-10 [Ageev FT, Ovchinnikov AG. Heart failure with intermediate ejection fraction of the left ventricle: is there a clinical need to separate it into a separate subgroup? *Kardiologiya*. 2018;58(12S):4-10 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2609
- Koh AS, Tay WT, Teng THK, et al. A comprehensive population based characterization of heart failure with mid range ejection fraction: Characteristics and outcomes in HFmrEF. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1624-34. DOI:10.1002/ehf.945
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13-41 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of Diabetes Mellitus in the Russian Federation: Clinical and Statistical Analysis According to the Federal Register of Diabetes Mellitus. *Sakharnyi diabet*. 2017;20(1):13-41 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM8664
- Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, et al. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1186-94. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.11.065
- Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2018;6(8):678-85. DOI:10.1016/j.jchf.2018.03.006
- Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Салтыкова Д.Ф., Терещенко С.Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2015;55(5):22-8 [Oshchepkova EV, Lazareva NV, Saltykova DF, Tereshchenko SN. First results of the Russian register of chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2015;55(5):22-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/cardio.2015.5.22-8
- Shah KS, Xu H, Matsouka RA, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2476-86. DOI:10.1016/j.jacc.2017.08.074
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. DOI:10.1056/NEJMoa1504720
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-34. DOI:10.1093/eurheartj/ehv728
- Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):369-84. DOI:10.1016/S2213-8587(13)70208-0
- Scheen AJ. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16:556-77. DOI:10.1038/s41574-020-0392-2
- Cowie M, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:761-72. DOI:10.1038/s41569-020-0406-8
- Anker SD, Khan MSh, Shahid I, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: reasons for optimism. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(8):1250-5. DOI:10.1002/ehf.2279
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. DOI:10.1056/NEJMoa2022190

24. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-61. DOI:10.1056/NEJMoa2107038
25. Packer M, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(10):1270-8. DOI:10.1002/ehf.1536
26. Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. *Кардиология.* 2020;60(4) [Vinogradova NG, Poliakov DS, Fomin IV. Analysis of mortality in patients with CHF after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. *Kardiologiya.* 2020;60(4) (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.4.n1014
27. Williams DM, Evans M. Are SGLT-2 Inhibitors the Future of Heart Failure Treatment? The EMPEROR-Preserved and EMPEROR-Reduced Trials. *Diabetes Ther.* 2020;11(9):1925-34. DOI:10.1007/s13300-020-00889-9
28. McMurray JJV, Packer M. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction?: A Redefinition of Evidence-Based Medicine. *Circulation.* 2021;143(9):875-7. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926
29. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(19):2365-83. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.015
30. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):351-66. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.070
31. Schernthaner G, Shehadeh N, Ametov AS, et al. Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in high-risk patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):185. DOI:10.1186/s12933-020-01154-w

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Место шкал и опросников в оценке тяжести течения и подборе долгосрочной профилактики у пациентов с наследственным ангиоотекотом

И.А. Манто^{✉1}, Е.А. Латышева^{1,2}, Л.Е. Сорокина^{1,3}, Т.В. Латышева^{1,4}

¹ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Наследственный ангиоотек (АО) – наследственное жизнеугрожающее заболевание, которое проявляется рецидивирующими АО различной силы и локализации. На сегодняшний день не разработаны единые критерии оценки тяжести течения заболевания. Необходимо учитывать много разных факторов: не только частоту рецидивов, но и их продолжительность, силу, влияние на внешний вид пациента, выраженность болевого синдрома; не менее важны влияние заболевания на качество жизни пациента, количество дней нетрудоспособности, удовлетворенность пациента уже назначенным лечением. Кроме того, отсутствуют критерии назначения долгосрочной профилактики и параметров выбора конкретного препарата. Наилучшим решением обоих вопросов представляется внедрение в клиническую практику шкал и опросников, специально разработанных для определения таких показателей, как активность заболевания, контроль заболевания, качество жизни у пациентов с рецидивирующими АО. Получить исчерпывающее представление о тяжести течения заболевания у конкретного пациента возможно при комбинированном применении оценочных инструментов.

Ключевые слова: наследственный ангиоотек, ангиоотек, брадикинин

Для цитирования: Манто И.А., Латышева Е.А., Сорокина Л.Е., Латышева Т.В. Место шкал и опросников в оценке тяжести течения и подборе долгосрочной профилактики у пациентов с наследственным ангиоотекотом. Терапевтический архив. 2021;93(12):1498–1509. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201294

ORIGINAL ARTICLE

The place of scales and questionnaires in assessing the disease's severity and the long-term prophylaxis's prescribing in patients with hereditary angioedema

Irina A. Manto^{✉1}, Elena A. Latysheva^{1,2}, Leya E. Sorokina^{1,3}, Tatiana V. Latysheva^{1,4}

¹State Research Center – Institute of Immunology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

⁴Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Hereditary angioedema is a hereditary life-threatening disease characterized by recurrent angioedema of various strength and localization. To date, definite disease's severity criteria have not been developed. There are many different factors to consider not only the frequency of episodes, but also their duration, strength, influence on the patient's appearance, the severity of the pain syndrome. Disease related quality of life, the number of work disability days, and the patient's satisfaction with the prescribed treatment are important. In addition, there are no criteria for prescribing long-term prophylaxis, and no parameters for choosing a specific drug. The introduction of specific scales and questionnaires developed to assess such characteristics as disease activity, disease control, quality of life in patients with recurrent angioedema into clinical practice seems to be the best solution for both questions. The comprehensive understanding of the disease's severity in a particular patient can be carried out with the combined use of assessment tools.

Keywords: hereditary angioedema, angioedema, bradykinin

For citation: Manto IA, Latysheva EA, Sorokina LE, Latysheva TV. The place of scales and questionnaires in assessing the disease's severity and the long-term prophylaxis's prescribing in patients with hereditary angioedema. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1498–1509. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201294

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Манто Ирина Александровна – науч. сотр. ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии». Тел.: +7(499)311-67-78; e-mail: irina.manto@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6432-394X

Латышева Елена Александровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии», доц. каф. клинической иммунологии фак-та МБФ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-1606-205X

Сорокина Лея Евгеньевна – ординатор 1-го года обучения ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии», лаборант центральной научно-исследовательской лаб. ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». ORCID: 0000-0002-1862-6816

Латышева Татьяна Васильевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. иммунопатологии ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии», проф. каф. клинической аллергологии и иммунологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-1508-0640

[✉]Irina A. Manto. E-mail: irina.manto@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6432-394X

Elena A. Latysheva. ORCID: 0000-0002-1606-205X

Leya E. Sorokina. ORCID: 0000-0002-1862-6816

Tatiana V. Latysheva. ORCID: 0000-0003-1508-0640

Наследственный ангиоотек (НАО) – орфанное генетическое заболевание (распространенность 1:50 000) с аутосомно-доминантным типом наследования, основными клиническими проявлениями являются рецидивирующие ангиоотеки (АО) различной локализации с вовлечением слизистых оболочек и глубоких слоев кожи [1, 2]. Выделяют несколько форм заболевания: НАО с дефицитом С1-ингибитора и НАО без дефицита С1-ингибитора. НАО с дефицитом С1-ингибитора встречается существенно чаще (95% всех случаев НАО) и лучше описан, НАО без дефицита С1-ингибитора – гораздо более редко встречающаяся форма (рис. 1) [1, 2].

С1-ингибитор – это полифункциональный фермент, который контролирует работу сразу нескольких систем в организме человека, в том числе работу калликреин-кининовой системы. В случае отсутствия С1-ингибитора (НАО I типа) или снижения его функциональной активности (НАО II типа) происходит неконтролируемая активация калликреин-кининовой системы, приводящая к образованию большого количества пептида брадикинина. Брадикинин является основным медиатором АО у пациентов с НАО. Точно патогенез развития АО при НАО без дефицита С1-ингибитора не известен, однако предполагается, что это также брадикинининдуцированные АО [1, 2].

Наиболее характерен ранний дебют заболевания до 20 лет, однако не исключено и более позднее появление первых симптомов (особенно при НАО без дефицита С1-ингибитора). Основное клиническое проявление НАО – это АО различной локализации. АО – это изолированный резко возникающий отек кожи или слизистой, развивающийся вследствие повышения проницаемости сосудов под воздействием медиаторов (в случае НАО это брадикинин). АО при НАО сохраняются от нескольких часов до 5–6 дней, могут быть очень болезненными. Основной отличительной особенностью АО при данном заболевании является их полная торпидность к стандартной терапии, применяемой для лечения пациентов с АО, вызванными медиаторами тучных клеток (системные глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты, адреналин), они требуют другой, патогенетически обоснованной терапии. Наиболее характерная локализация АО, которая встречается практически у всех пациентов, – это периферические АО, т.е. АО верхних и нижних конечностей. Выраженность АО очень вариабельна – от отека одного пальца до АО всей конечности с переходом на туловище. Помимо АО рук и ног может развиваться АО лица, с данным проявлением сталкиваются примерно 80% пациентов [1, 3, 4].

Вторым по распространенности симптомом является абдоминальная атака, представляющая собой приступ сильнейшей боли в животе (сравнимой по силе с болью при острой хирургической патологии), которая может сопровождаться слабостью, снижением артериального давления, тошнотой, рвотой, поносом или запором. Во время абдоминальной атаки происходит отек слизистой оболочки кишечника, за счет повышения проницаемости сосудов осуществляется выход жидкости из сосудистого русла в брюшную полость. Таким образом, по данным компьютерной томографии или ультразвукового исследования во время абдоминальной атаки можно увидеть свободную жидкость в малом тазу или брюшной полости. Абдоминальная атака у пациентов с НАО нередко становится причиной необоснованного хирургического вмешательства [1, 3, 4].

Практически 1/2 пациентов с НАО хотя бы один раз в своей жизни столкнулись с развитием АО верхних дыхательных путей. Данные АО потенциально фатальны, так как

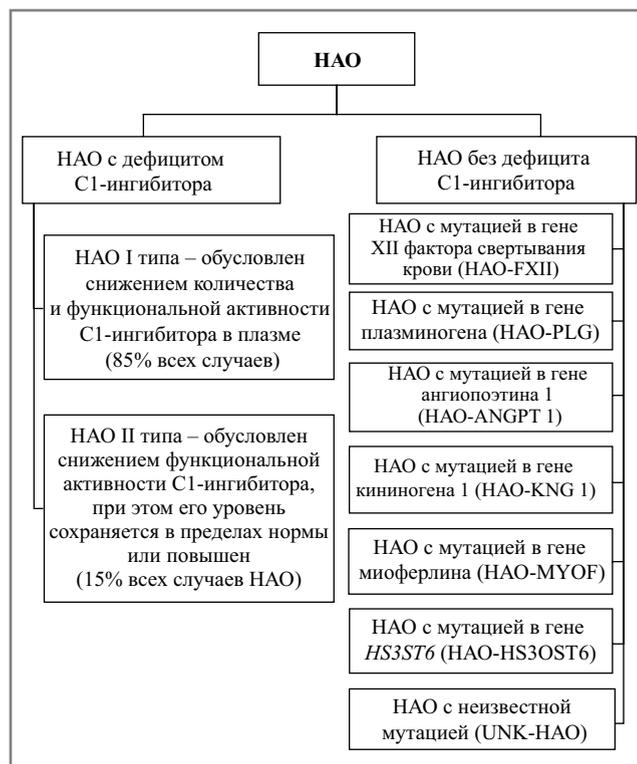


Рис. 1. Классификация НАО.

Fig. 1. Classification of hereditary angioedema.

могут привести к полной асфиксии. Важно отметить, что НАО – это заболевание, при котором все пациенты подвержены риску развития отека гортани и смерти от асфиксии, независимо от наличия симптомов в прошлом [1, 3, 4].

Зачастую обострениям НАО предшествует развитие предвестников: слабость, разбитость, раздражительность, а приблизительно у 20% пациентов перед АО развивается маргинальная эритема – незудящая кольцевидная сыпь [1, 3, 4].

Клиническая картина НАО очень вариабельна и может отличаться не только у разных пациентов, но также у пациентов из одной семьи и даже в течение жизни одного пациента. Тяжесть клинической картины может различаться по таким показателям, как частота рецидивов, их продолжительность, общая выраженность симптомов, локализация АО. Кроме того, очень отличается восприятие своей болезни самими пациентами [1, 3, 4]. На текущий момент нет единых критериев тяжести течения заболевания. Оценка заболевания только по частоте рецидивов имеет ряд существенных недостатков: упускается информация о тяжести отеков, количестве дней нетрудоспособности, эмоциональной составляющей.

НАО – это диагноз с четкими диагностическими критериями. Чтобы его установить, необходимо подтвердить наличие у пациента диагностически значимого снижения уровня С1-ингибитора и/или его функциональной активности (более чем на 50% от нормы). Выполнение молекулярно-генетического обследования необязательно, но выявленная причинно-значимая мутация в гене *SERPING1* также подтверждает диагноз. Верификация НАО без дефицита С1-ингибитора более сложна, так как нет доступных биохимических лабораторных методов подтверждения диагноза. Необходимо наличие у пациента причинно-значимой мутации и/или неоспоримого семейного анамнеза заболевания [1, 2, 5].

Таблица 1. Сравнительная характеристика шкал и опросников, применяемых для оценки тяжести течения НАО [16–18]**Table 1. Comparative characteristics of scales and questionnaires used to assess the severity of hereditary angioedema [16–18]**

	AAS28	HAЕ-AS	АЕСТ	АЕ-QoL
Оригинальное английское название	Angioedema activity score 28	HAЕ activity score	Angioedema control test	Angioedema quality of life
Русское название	Шкала активности АО 28	Шкала активности НАО	Тест-контроль АО	Оценка качества жизни пациента с АО
Оцениваемый период	4 нед	6 мес	4 нед/3 мес	4 нед
Метод заполнения	Проспективный	Ретроспективный	Ретроспективный	Ретроспективный
Предмет оценки	Частота и продолжительность АО	Частота и продолжительность АО	Контроль заболевания	Воздействие заболевания на качество жизни пациента

В основе лечения НАО лежат 3 основных принципа:

- 1) долгосрочная профилактика – базисная терапия, которую назначают пациенту, чтобы АО не рецидивировали;
- 2) краткосрочная профилактика – терапия, которую назначают перед проведением любых инвазивных медицинских вмешательств, так как они могут спровоцировать развитие АО;
- 3) купирование АО – терапия для разрешения уже развившихся АО [1, 2, 5].

Принцип назначения препаратов для купирования и краткосрочной профилактики на сегодняшний день понятен и не вызывает разногласий у экспертов: должны быть купированы по возможности все АО, возникающие у пациента, и должна проводиться краткосрочная профилактика перед любыми инвазивными вмешательствами [2, 5].

В отношении долгосрочной профилактики остается много нерешенных вопросов. Основная задача долгосрочной профилактики – уменьшение частоты и интенсивности атак и минимизация влияния заболевания на жизнь пациента [6]. На сегодняшний день не обозначены ни четкие критерии назначения долгосрочной профилактики, ни параметры выбора конкретного препарата. Решение о начале долгосрочной профилактики принимается для каждого пациента индивидуально, учитывая тяжесть течения заболевания (частота, сила и скорость развития отеков), доступность квалифицированной медицинской помощи, влияние заболевания на качество жизни, наличие противопоказаний [2, 7]. Вероятно, отчасти невозможность четко сформулировать критерии назначения долгосрочной профилактики вытекает из-за отсутствия четких критериев тяжести заболевания.

На сегодняшний день на российском фармакологическом рынке присутствует широкий спектр препаратов для долгосрочной профилактики: транексамовая кислота, даназол, прогестины (применяются off-label), ингибитор С1-эстеразы человека (данный препарат зарегистрирован прежде всего для купирования АО и краткосрочной профилактики, однако может быть использован и для долгосрочной профилактики). В 2021 г. в России (в мире – в 2017 г.) прошел регистрацию первый специализированный препарат для долгосрочной профилактики НАО с дефицитом С1-ингибитора ланаделумаб. Действующее вещество представляет собой моноклональные антитела к калликреину. Режим приема: 1 раз в 2 нед подкожно (в некоторых случаях достаточно 1 раза в 4 нед). Препарат разрешен для использования у взрослых и детей с 12 лет. Проведенное в соответствии с современными мировыми требованиями клиническое исследование продемонстрировало высокую

эффективность и хороший профиль безопасности ланаделумаба [8–10]. Несмотря на высокую эффективность и безопасность препарата и удобный режим введения, даже в развитых странах невозможно назначение препарата в 100% случаев, что обусловлено высокой ценой лекарственного средства и ограничением по возрасту (разрешен с 12 лет) [11].

Появление более современных препаратов для долгосрочной профилактики НАО произвело революцию в концепции лечения этого заболевания. Ранее основная цель лечения сводилась в большей степени к снижению риска фатального исхода у пациента. В настоящее время цель терапии – уменьшение количества приступов болезни у больного вплоть до полной ремиссии, повышение качества жизни пациента, снижение бремени болезни [5, 12]. Новый взгляд на долгосрочную профилактику продемонстрировал необходимость формирования алгоритма назначения долгосрочной профилактики и определения параметров и этапности подбора конкретных препаратов [12].

Наилучшим решением вопросов всесторонней оценки тяжести течения заболевания НАО и назначения долгосрочной профилактики представляется внедрение в клиническую практику шкал и опросников, специально разработанных для определения таких показателей, как активность заболевания, контроль заболевания, качество жизни. Все они представляют собой инструменты PRO (Patient-reported outcome), т.е. результаты, предоставляемые пациентом. Подразумевается, что данные шкалы и опросники пациент заполняет самостоятельно до или во время приема, а оценивает их врач с помощью специального ключа. На сегодняшний день в мировой практике в контексте НАО наиболее популярно 4 PRO-инструмента (табл. 1):

- 1) Angioedema quality of life (АЕ-QoL) – Оценка качества жизни пациента с АО [13];
- 2) Angioedema activity score 28 (AAS28) – Шкала активности АО 28 [14];
- 3) HAЕ activity score (HAЕ-AS) – Шкала активности НАО [15];
- 4) Angioedema control test (АЕСТ) – Тест-контроль АО [16].

Все опросники в процессе разработки прошли исследование по валидации. Кроме того, AAS28, АЕСТ, АЕ-QoL могут использоваться для оценки тяжести течения не только НАО, но и других видов АО без крапивницы [18]. Данные оценочные инструменты применяются не только в реальной клинической практике, но и во многих исследованиях современных препаратов для лечения НАО [18, 19].

Кроме того, так как клинические симптомы НАО могут сопровождаться выраженным болевым синдромом, для

описания силы конкретной атаки у пациентов с НАО редко применяется визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Принимая во внимание, что ВАШ является очень распространенным и общепринятым инструментом, но не является специфическим для НАО, в нашей статье данная шкала подробно рассматриваться не будет [20].

В декабре 2020 г. проведен Совет экспертов с участием ведущих специалистов из России в области НАО. Основной целью совета были поиск критериев назначения долгосрочной профилактики, а также определение места препарата ланаделумаб в качестве долгосрочной профилактики у пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора. На совете был достигнут 100% консенсус в том, что «в качестве критериев принятия решения о назначении долгосрочной профилактики пациентам с НАО были рекомендованы следующие опросники и шкалы: AAS28, АЕСТ, АЕ-QoL, ВАШ» [12].

Важно, что ни одному из опросников не отдается приоритетное значение, так как получить исчерпывающее представление о тяжести течения заболевания у конкретного пациента возможно при комбинированном применении оценочных инструментов.

Первым специализированным опросником для пациентов с рецидивирующими АО (в том числе с НАО) стал **АЕ-QoL (Прил. 1)**. В современной системе здравоохранения большое значение придается показателю качества жизни пациента, связанного со здоровьем. Это интегральная характеристика, отражающая эффект воздействия заболевания и последующей терапии на физическое, психологическое, эмоциональное и социальное функционирование больного. Значимое снижение качества жизни у пациентов с НАО было зафиксировано в различных исследованиях с помощью неспециализированных шкал и опросников [3, 21–24]. Однако, учитывая особенности течения заболевания НАО, с целью повышения чувствительности оценки качества жизни у пациентов с данной патологией был разработан специальный опросник для оценки качества жизни у пациентов с рецидивирующими АО, в том числе и с НАО, – АЕ-QoL [25].

Опросник оценивает период 4 нед и включает в себя 17 вопросов, на каждый из которых предлагается 5 вариантов ответов (они оцениваются от 0 до 4 баллов). В итоге пациент набирает общую сумму баллов, которая переводится в 100-балльную шкалу, оцениваемую лечащим врачом: чем выше процент, тем сильнее выражено нарушение качества жизни (см. Прил. 1). Помимо общего показателя качества жизни с помощью опросника АЕ-QoL можно рассчитать показатели качества жизни по 4 отдельным доменам: «Функционирование», «Чувство усталости/настроение», «Чувство страха/стыда» и «Питание», чтобы выявить, на какую из сфер жизни заболевание воздействует больше всего [25].

Опросник подтвердил свою чувствительность в валидационном исследовании, результаты которого опубликованы в 2012 г. Данное исследование проведено на базе 2 центров Германии: «Шарите» Берлинского университета и отделения дерматологии Университетского медицинского центра в Майнце. В исследование были включены 110 пациентов с различными АО (НАО, АО в сочетании с хронической спонтанной крапивницей, другие виды рецидивирующих АО). Методология исследования подразумевала сравнение результатов, полученных с помощью АЕ-QoL, с результатами неспециализированных, но уже используемых в клинической практике опросников: Дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index), Опросник The Short Form-36 (SF-36) – неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента [25]. Интересно, что немного позднее практически той же командой

разработчиков проведено более масштабное исследование, в которое включены 278 пациентов с различными формами рецидивирующих АО. Также была усложнена методология: в качестве источников данных для сравнения были добавлены еще шкалы. Более того, проведено очень важное в контексте изучения значимости опросника в реальной клинической практике исследование показателя минимального клинически значимого различия (MID). Таким образом, АЕ-QoL является надежным валидным инструментом для оценки динамики нарушения качества жизни пациентов, страдающих различными типами АО [26]. Опросник прошел дополнительные валидационные исследования в Таиланде [13] и Японии [27].

Таким образом, опросник АЕ-QoL стал первым специальным инструментом для оценки нарушения качества жизни пациентов старше 18 лет с рецидивирующими АО. На сегодняшний день он переведен на многие языки и широко используется для оценки качества жизни больных с НАО. Важным достоинством АЕ-QoL следует считать его способность отслеживать динамику изменений в жизни пациента, например до и после внесения корректив в схему терапии.

Немного позднее была разработана шкала **AAS28 (Прил. 2)**. AAS28 представляет собой ежедневник, в котором пациенты проспективно фиксируют наличие или отсутствие АО в течение последних 24 ч. В случае рецидива АО пациенты отвечают на 5 дополнительных вопросов, каждый из которых оценивается от 0 до 3 баллов. Таким образом, минимальная и максимальная ежедневные оценки могут составлять от 0 до 15 баллов соответственно. Итоговые суммарные данные за 4 нед, обозначаемые AAS28, позволяют сделать заключение об активности заболевания. По такому же принципу разработана (но используется в меньшей степени) шкала активности заболевания 7 Angioedema activity score (AAS7), предназначенная для оценки периода в 7 дней. Данный вариант практически не применяется в клинической практике из-за приступообразного течения НАО: несколько недель затишья могут сменяться длительным приступом длиной 5–7 дней.

Шкала AAS28 прошла 12-недельное валидационное исследование на базе 2 немецких центров: отделения дерматологии и аллергии Берлинского университета Шарите и отделения дерматологии Университетского медицинского центра Майнца. В исследование включены 80 пациентов с установленными диагнозами НАО или хронической спонтанной крапивницы. Исследование заключалось в сравнении результатов анкетирования, полученных с помощью исследуемой шкалы, с результатами ранее валидированных шкал, неспециализированных, однако широко используемых в зарубежной практике для оценки тяжести течения самых разных нозологий. Использовались такие шкалы, как ВАШ, SF-36, 5-балльная шкала, построенная по принципу шкалы Ликерта (варианты ответов: «не было», «слабый», «средний», «сильный», «очень сильный»), АЕ-QoL.

В результате продемонстрировано, что шкала AAS28 имеет хорошие уровни валидности и надежности при тестировании, а также чувствительна к изменениям активности заболевания с течением времени. Валидность опросника была установлена путем демонстрации значительного увеличения значений AAS с ростом активности заболевания, измеренной по показателю, который определен с помощью шкалы Ликерта, ВАШ, SF-36.

При этом следует отметить, что наличие статистически значимых различий в шкальной оценке еще не означает наличия соответствующих клинически значимых различий,

поэтому помимо валидности и надежности диагностической шкалы важно определять «минимальное клинически значимое различие» (MID) – наименьшее изменение в шкальной оценке, которое значимо для пациента. Именно знание MID позволяет оценивать результаты до и после лечения и делать выводы относительно того, насколько действительно значимое улучшение произошло для пациента. Согласно данным, полученным в ходе этого исследования, показатель MID для AAS28 составляет 8 баллов, что подчеркивает высокую чувствительность опросника [14].

В 2019 и 2021 г. данная шкала еще раз прошла валидацию на когортах пациентов с рецидивирующими АО (включая НАО) из Азии и Японии соответственно и вновь подтвердила свою информативность в отношении оценки активности течения заболевания у пациентов [27, 28].

Другим специфическим инструментом PRO, разработанным для оценки активности заболевания у больных с НАО, является **шкала НАЕ-АС (Прил. 3)** [15]. Несмотря на схожую цель, шкалы ААС и НАЕ-АС имеют ряд принципиальных различий. ААС28 подразумевает проспективное заполнение и рассчитана на 28 дней, НАЕ-АС создана для ретроспективной оценки заболевания и оценивает период в 6 мес [18].

Итоговый вариант шкалы НАЕ-АС состоит из 12 вопросов. Каждому ответу соответствует определенное количество баллов. Итоговый результат получается путем суммирования баллов и может варьировать от 0 до 30 баллов. Чем больше баллов, тем более активно течение заболевания [18].

Несмотря на то, что данная шкала прошла валидационное многоцентровое исследование на большой выборке из 290 пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора, она не получила такого широкого применения в клинической практике, как ААС28 [15, 18].

Недостатком шкалы, ограничивающим ее применение, является ретроспективный способ сбора данных за длительный период времени: пациенты могут не вспомнить частоту рецидивов, их продолжительность. Однако данная шкала может быть более удобна для оценки эффективности долгосрочной профилактики, в том числе в рамках клинических исследований, так как зачастую терапия может быть назначена пациенту уже на первом приеме. В таком случае для оценки эффекта от терапии будет показательно сравнить результат шкалы до начала приема препарата и через 6 мес от старта терапии. Однако в таком случае уже не будет возможности получить исходные данные ААС28 до начала терапии, чтобы сравнить их с результатами на фоне терапии.

АЕСТ (см. Прил. 3) – это самый новый инструмент ретроспективного характера для контроля над заболеваниями с рецидивирующими АО. Его существенным преимуществом перед остальными опросниками является простота. Он состоит из 4 вопросов, на каждый из которых есть 5 возможных вариантов ответа (они оцениваются от 0 до 4 баллов). После того как тест заполнен, врач суммирует количество баллов (минимум 0, максимум 16 баллов) и оценивает результат: пороговым значением является 10 баллов. Если результат превышает или равен 10 баллов, контроль оценивается как хороший, если меньше – как плохой [16, 29].

Несмотря на кажущуюся простоту, АЕСТ позволяет оценить сразу 3 аспекта контроля заболевания: частоту проявлений заболевания, влияние заболевания на качество жизни, эффективность терапии [16, 29].

Существует 2 варианта опросников: с периодами оценки 4 нед и 3 мес [16, 29].

В валидационном исследовании принял участие 81 пациент, включая пациентов с брадикиновыми АО, АО, индуцированными медиаторами тучных клеток, идиопатическими АО. В ходе названной валидационной работы учитывались данные медицинской документации о количестве приступов АО за последние 4 нед и 3 мес соответственно, а также в качестве источников данных для сравнения были использованы дополнительные такие же инструменты, как и в исследовании ААС28 (ВАШ, SF36, шкала Ликерта, АЕ-QoL) [16].

Обе версии АЕСТ продемонстрировали валидность и надежность для оценки контроля заболевания у пациентов с рецидивирующими АО, поскольку выполняют свою основную функцию – выявление пациентов с плохо контролируемым заболеванием и помощь в принятии решений о будущей терапевтической стратегии. В будущем опросник должен быть переведен и лингвистически адаптирован для других стран, помимо Германии и США [16].

Обсуждение

Оценка степени тяжести течения НАО представляет собой непростую клиническую задачу. До сих пор не сформулированы четкие категории тяжести течения заболевания. Это ведет за собой другую проблему – отсутствие четких критериев старта долгосрочной профилактики, параметров выбора конкретного лекарственного средства, а также оценки эффективности терапии. На сегодняшний день все вопросы, связанные с подбором долгосрочной профилактики, решаются в индивидуальном порядке. Сложность разработки оценочной системы заключается в многообразии клинических проявлений заболеваний и вариативности реакций самих пациентов на свои симптомы. Необходимо учитывать много разных факторов: не только частоту рецидивов, но и их продолжительность, силу, влияние на внешний вид пациента, выраженность болевого синдрома; не менее важно влияние заболевания на качество жизни, количество дней нетрудоспособности, удовлетворенность пациента уже назначенным лечением. Очень сложно учесть все эти факторы в одном оценочном инструменте. Кроме того, после назначения тех или иных препаратов для долгосрочной профилактики возникает необходимость объективной оценки достигнутого эффекта на фоне терапии. Поэтому эксперты в области НАО стали предпринимать попытки разработки шкал и опросников для оценки тяжести течения НАО и влияния заболевания на качество жизни.

Первая попытка создания инструментов для оценки тяжести течения НАО предпринята в 2003 г., когда была создана шкала, учитывающая количество приступов за последний год и объем используемого лечения, включая неотложную помощь и применение длительной профилактической терапии за 12 мес. Таким образом, итоговый показатель характеризовал активность заболевания в течение последнего года. Данный показатель не нашел широкого применения в клинической практике, вероятно, потому что был выбран слишком длинный период для оценки (1 год), что неудобно для динамического наблюдения за пациентом [30]. В 2011 г. А. Вугит и соавт. представили новый диагностический инструмент для клинической оценки тяжести НАО, который основывался на учете возраста дебюта заболевания, наличия потребности в долгосрочной профилактике когда-либо в жизни, а также на факте наличия периферических АО, абдоминальных атак, верхних дыхательных путей и других симптомов когда-либо в жизни пациента с НАО. Данная шкала давала оценку тяжести течения заболевания у пациента с НАО на момент проведения исследования [31]. Она неоднократно использовалась при

проведении различных популяционных исследований в области НАО, особенно в сфере поиска взаимосвязи между генотипом и фенотипом [32–35]. Однако она не подходит для реальной клинической практики, так как с ее помощью невозможно отслеживать динамику течения заболевания и эффективность терапии.

В 2012 г. помимо AE-QoL другой группой исследователей опубликован специализированный опросник по оценке качества жизни именно у пациентов с НАО; несмотря на обнадеживающие результаты исследования, применения в научно-исследовательской и клинической практике опросник не нашел [36].

На сегодняшний день как в исследованиях, так и клинической практике наиболее применимы описанные AAS28, AE-QoL и АЕСТ. Именно эти опросники и шкалы рекомендуются для оценки тяжести и бремени болезни у пациентов с рецидивирующими АО на фоне крапивницы в последнем международном руководстве по крапивнице EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI [37]. В ближайшее время планируется пересмотр международного руководства по ведению пациентов с НАО, ожидается, что данные опросники и шкалы будут в него включены. Планируется их включение при следующем пересмотре и в российские Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с НАО. AAS28, AE-QoL и АЕСТ переведены на многие языки мира. На наш взгляд, HAE-AS, несмотря на свою меньшую распространенность, также представляет научный и практический интерес.

Шкалы и опросники активно используются в России. На основании AAS28 был разработан специальный дневник для оценки активности течения заболевания у пациентов с рецидивирующими АО.

Все 4 PRO-инструмента могут быть использованы как для оценки исходного статуса пациента, так и для объективной оценки эффекта назначенной терапии. Учитывая, что опросники все же оценивают разные аспекты течения заболевания, предпочтительно использование их всех в

клинической практике. Их сочетание позволяет наиболее объективно оценить тяжесть течения заболевания у пациента с рецидивирующими АО, в том числе НАО.

Очень важным вкладом шкал и опросников является возможность объективизировать тяжесть течения заболевания у конкретного пациента и быть уверенным, что в профессиональной среде всем специалистам будет понятно значение полученных результатов, так как результат представлен в виде числового значения и может быть оценен в динамике. Можно сказать, что шкалы и опросники, благодаря тому, что они переведены на много языков, представляют собой универсальный язык.

Несмотря на большое количество сильных сторон, абсолютно все описанные шкалы и опросники имеют существенный недостаток: они валидизированы только у взрослых пациентов и не могут быть использованы для оценки активности заболевания и качества жизни у детей и подростков с НАО. Кроме того, по шкалам AE-QoL, AAS28, HAE-AS нет четкой градации соотношения определенного результата оценки и степени тяжести течения заболевания. Возможно, в дальнейшем этот недостаток будет устранен.

Заключение

Таким образом, в арсенале врачей на сегодняшний день есть достаточное количество инструментов для объективной оценки тяжести течения у взрослых пациентов с НАО, данные инструменты продемонстрировали свою валидность в исследованиях. Остаются вопросы активного внедрения в рутинную клиническую практику и валидации опросников и шкал у детей и подростков.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Список сокращений

АО – ангиоотек
 ВАШ – визуальная аналоговая шкала
 НАО – наследственный ангиоотек
 Angioedema activity score 28 (AAS28) – Шкала активности АО 28
 Angioedema control test (АЕСТ) – Тест-контроль АО
 Angioedema quality of life (AE-QoL) – Оценка качества жизни пациента с АО

HAE activity score (HAE-AS) – Шкала активности НАО
 MID – минимальное клинически значимое различие
 Patient-reported outcome (PRO) – результаты, предоставляемые пациентом
 The Short Form-36 (SF-36) – неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента
 7 Angioedema activity score (AAS7) – Шкала для оценки периода в 7 дней

Приложение 1. AE-QoL [13, 18]

AE-QoL

Опросник для оценки качества жизни пациентов с АО

Ф.И. пациента: _____

Дата заполнения (дд мм гггг): _____

Инструкция по заполнению: в данном опроснике приведен ряд вопросов. Пожалуйста, внимательно прочитайте каждый вопрос и выберите из 5 ответов 1 наиболее подходящий. Просим Вас не думать долго над каждым вопросом. Постарайтесь ответить на все вопросы, отмечая крестиком только 1 подходящий ответ.

Пожалуйста, укажите, как часто в течение последних 4 нед Вы испытывали ограничения в приведенных ниже сферах повседневной жизни из-за появления отеков (даже если за этот период отеков у Вас не было)	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
1. Работа	<input type="checkbox"/>				
2. Физическая активность	<input type="checkbox"/>				

3. Свободное время	<input type="checkbox"/>				
4. Социальная активность	<input type="checkbox"/>				
5. Питание	<input type="checkbox"/>				
С помощью указанных ниже вопросов мы бы хотели получить более подробную информацию о трудностях и проблемах, которые могут быть связаны с повторяющимися отеками (применительно к последним 4 неделям)	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
6. Вы трудно засыпаете?	<input type="checkbox"/>				
7. Вы просыпаетесь по ночам?	<input type="checkbox"/>				
8. Чувствуете ли Вы себя усталым в течение дня, потому что плохо спали ночью?	<input type="checkbox"/>				
9. Трудно ли Вам сосредоточиться?	<input type="checkbox"/>				
10. Чувствуете ли Вы себя подавленным?	<input type="checkbox"/>				
11. Вынуждены ли Вы ограничивать себя в выборе напитков и еды?	<input type="checkbox"/>				
12. Угнетают/мешают ли Вам случаи отеков?	<input type="checkbox"/>				
13. Испытываете ли Вы страх ожидания внезапного появления отека?	<input type="checkbox"/>				
14. Боитесь ли Вы того, что отеки могут появляться чаще?	<input type="checkbox"/>				
15. Стесняетесь ли Вы появляться в общественных местах из-за периодически появляющихся отеков?	<input type="checkbox"/>				
16. Ощущаете ли Вы смущение или робость в связи с периодически возникающими отеками?	<input type="checkbox"/>				
17. Опасаетесь ли Вы того, что лечение повторяющихся отеков может в долгосрочной перспективе иметь для Вас негативные последствия?	<input type="checkbox"/>				

AE-QoL – инструкция для интерпретации результатов

Структура опросника AE-QoL

AE-QoL состоит из 4 доменов и общего результата

Критерий	Пункты
Функционирование	1. Нарушение работоспособности
	2. Нарушение физической активности
	3. Нарушение досуговой активности
	4. Нарушение социальных связей
Усталость/настроение	6. Трудности при засыпании
	7. Ночные пробуждения
	8. Ощущение усталости в течение дня
	9. Трудности с концентрацией
Страхи/стыд	10. Ощущение уныния
	12. Ощущение угнетенности из-за приступов отеков
	13. Страх перед внезапным развитием отека
	14. Страх перед увеличением частоты отеков
	15. Стесняется посещать публичные места
Питание	16. Смущается из-за внешних проявлений отека
	17. Страх неблагоприятных отдаленных последствий приема лекарств
Общий балл	5. Общие ограничения в еде и употреблении пищи
	11. Ограничения в выборе пищевых продуктов и напитков
	Пункты с 1 по 17

Как оценивать AE-QoL по отдельным доменам и общий результат

Предполагается, что AE-QoL оценивают по 4 критериям (опросник – инструмент для определения профиля), но его можно использовать и для определения суммарного общего балла (опросник – инструмент для определения общего уровня). За каждый вопрос, на который ответил пациент, можно получить от 0 до 4 баллов в зависимости от ответа.

За 1-й вариант ответа начисляется 0 баллов, за 2-й вариант – 1 балл, за 3-й – 2 балла и т.д. Баллы по отдельным критериям АЕ-QoL, а также общий балл АЕ-QoL рассчитывают по следующей формуле:

$$\Sigma \text{ баллов пациента} / \text{макс } \Sigma \text{ баллов} \times 100$$

Примечание

Так как только вопросы, на которые были даны ответы, учитываются при подсчете (а вычисляемые общие баллы и баллы по отдельным доменам являются не исходными баллами, а линейными преобразованиями по шкале от 0 до 100), пропуски в ответах не влияют или влияют лишь незначительно на полученную оценку. Отдельный балл по определенному домену не должен рассчитываться в случае, если был пропущен более чем один вопрос в данном домене. Общий балл АЕ-QoL не следует рассчитывать, если отсутствуют ответы более чем на 25% вопросов (более 4 вопросов). Минимальный и максимальный балл по доменам и общий балл – 0 и 100 соответственно.

Приложение 2. AAS28 [14, 38]

AAS

Ф.И.О. пациента: _____

Дата заполнения (дд мм гггг): _____

Неделя: _____

Пожалуйста, 1 раз в день отмечайте в указанных ниже таблицах Ваши жалобы за последние 24 ч. Просим Вас давать полные ответы на все вопросы.

		День						
		1	2	3	4	5	6	7
Были ли у Вас отеки за последние 24 ч?	Нет Да							
Просим Вас заполнять указанные ниже поля только в том случае, если в течение последних 24 ч у Вас наблюдался хотя бы один отек!								
В течение какого времени присутствовал отек/отеки (пожалуйста, отметьте все подходящие промежутки времени!)	0:00–8:00 8:00–16:00 16:00–24:00							
Насколько сильными являются или являлись вызванные отеком/отеками симптомы (например, боль, жжение, зуд)?	Симптомов нет/не было Легкие Средние Сильные							
Насколько отек/отеки ограничивают или ограничивали Вашу повседневную деятельность?	Без ограничений Немного Значительно Полностью [заниматься повседневной деятельностью (было) невозможно]							
Как Вы считаете, данный отек/отеки негативно отражаются (отразились) на Вашем внешнем виде?	Нет Немного Умеренно Сильно							
Как бы Вы оценили общую выраженность/тяжесть данного отека/отеков?	Несущественная Слабая Средняя Сильная							

AAS – инструкция для интерпретации результатов

AAS состоит из 6 вопросов. Ответ на первый вопрос не имеет баллов и не включается в подсчет значений AAS, его можно использовать для подсчета количества дней, связанных с АО. Для оставшихся 5 вопросов значения между 0 и 3 рассчитываются для каждого поля, которое может быть заполнено пациентом. Затем баллы суммируются за день (AAS), за неделю AAS (AAS7) и за 4 нед (AAS28). Соответственно, минимальные и максимальные возможные баллы равны 0–15 (сумма баллов по шкале AAS), 0–105 (AAS7) и 0–420 (AAS28).

1-я неделя							2-я неделя							3-я неделя							4-я неделя						
1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н
д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Ежедневная сумма баллов							Ежедневная сумма баллов							Ежедневная сумма баллов							Ежедневная сумма баллов						
Сумма баллов за неделю							Сумма баллов за неделю							Сумма баллов за неделю							Сумма баллов за неделю						
Сумма за 28 дней																											

Приложение 3. НАЕ-AS [15]

НАЕ-AS

Ф.И.О. пациента: _____

Дата заполнения (дд мм гггг): _____

1. Количество периферических АО за последние 6 мес:

не было АО (0)

от 1 до 5 (1)

от 6 до 20 (2)

более 20 (3)

2. Количество абдоминальных атак за последние 6 мес:

не было (0)

от 1 до 5 (1)

от 6 до 20 (2)

более 20 (3)

3. Количество АО лица за последние 6 мес:

не было (0)

от 1 до 5 (1)

от 6 до 20 (2)

более 20 (3)

4. Количество АО половых органов за последние 6 мес:

не было (0)

от 1 до 5 (1)

от 6 до 20 (2)

более 20 (3)

5. Количество АО верхних дыхательных путей за последние 6 мес:

не было (0)

от 1 до 20 (1)

более 20 (2)

6. Количество АО других локализаций за последние 6 мес:

не было (0)

от 1 до 20 (1)

более 20 (2)

7. Количество купированных АО с помощью любых препаратов за последние 6 мес:

не было (0)

от 1 до 20 (1)

более 20 (2)

8. Госпитализация в ОРИТ за последние 6 мес:

не было (0)

от 1 до 10 (1)

более 10 (2)

9. Психологическая помощь и/или психиатрическое лечение, назначенное в связи с влиянием симптомов НАО:

нет (0)

да (1)

10. Количество пропущенных дней учебы или работы из-за симптомов НАО за последние 6 мес:

0 дней (0)

1–5 дней (1)

6–15 дней (2)

более 15 дней (3)

11. Общее здоровье за последние 6 мес:

отличное (0)

хорошее (1)

удовлетворительное (2)

плохое (3)

12. Негативное воздействие боли на работу и активность за последние 6 мес:

не было (0)

не часто (1)

часто (2)

очень часто (3)

Сумма баллов

Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Приложение 4. АЕСТ [16, 38]

АЕСТ

Ф.И.О. пациента: _____ Дата: (дд ммм гггг): _____

Дата рождения (дд ммм гггг): _____

Инструкции: у Вас периодически возникают рецидивирующие АО. АО – это временные отеки кожи или слизистых оболочек, которые могут возникать в любой части тела, но чаще всего затрагивают губы, глаза, язык, кисти рук и стопы и могут длиться от нескольких часов до нескольких дней. У некоторых пациентов развивается отек брюшной полости, который не виден, но часто бывает болезненным. Некоторые формы отеков также могут сопровождаться сыпью, известной под названием «крапивница».

В следующих 4 вопросах оценивается Ваше текущее состояние. В каждом пункте выберите наиболее подходящий Вашей ситуации ответ из 5 предложенных вариантов. Пожалуйста, ответьте на все вопросы и дайте только один ответ на каждый вопрос.

1. Как часто в течение последних 3 мес у Вас был АО:

очень часто (0 баллов)	часто (1 балл)	иногда (2 балла)	редко (3 балла)	не было совсем (4 балла)
---------------------------	-------------------	---------------------	--------------------	-----------------------------

2. Насколько сильно АО сказывался на качестве Вашей жизни в течение последних 3 мес:

очень сильно (0 баллов)	сильно (1 балл)	умеренно (2 балла)	немного (3 балла)	совсем не сказывался (4 балла)
----------------------------	--------------------	-----------------------	----------------------	-----------------------------------

3. Насколько сильно Вас беспокоила непредсказуемость АО в течение последних 3 мес:

очень сильно (0 баллов)	сильно (1 балл)	умеренно (2 балла)	немного (3 балла)	совсем не беспокоила (4 балла)
----------------------------	--------------------	-----------------------	----------------------	-----------------------------------

4. Насколько хорошо лечение, которое Вы получали, сдерживало АО в течение последних 3 мес:

совсем не сдерживало (0 баллов)	немного (1 балл)	умеренно (2 балла)	хорошо (3 балла)	очень хорошо (4 балла)
------------------------------------	---------------------	-----------------------	---------------------	---------------------------

АЕСТ – инструкция для интерпретации результатов

АЕСТ – это опросник, предназначенный для самостоятельного заполнения пациентом, используется для оценки контроля над рецидивирующими АО. Пациента нужно попросить ознакомиться с инструкцией к АЕСТ и ответить на 4 вопроса. Затем необходимо подсчитать общий уровень АЕСТ. Для этого значения от 0 до 4 присваиваются каждой опции ответа на каждый АЕСТ-вопрос и значения, соответствующие выбранным ответам, суммируются. Минимальная и максимальная возможные суммы баллов составляют 0 и 16 соответственно, причем, чем выше суммарный балл, тем лучше контроль над заболеванием. Оба варианта АЕСТ (на 4 нед и 3 мес) оцениваются одинаково:

- АЕСТ ≥ 10 баллов – хороший контроль над АО;
- АЕСТ < 10 баллов – плохой контроль над АО.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Близнec E.A., Викторова E.A., Вишнева E.A., и др. Наследственный ангиоотек. Клинические рекомендации (D84.1). *Российский аллергологический журнал*. 2021;18(2):77-114 [Bliznec EA, Viktorova EA, Vishneva EA, et al. Hereditary angioedema. Clinical guidelines (D84.1). *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):77-114 (in Russian)]. DOI:10.36691/RJA1447
2. 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
3. Bouillet L, Launay D, Fain O, et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(4):290-4. DOI:10.1016/j.anai.2013.07.012
4. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):629-37. DOI:10.1016/j.jaci.2004.06.043
5. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):132-150.e3. DOI:10.1016/j.jaip.2020.08.046
6. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:73. DOI:10.1186/s13023-018-0815-5
7. Craig T, Busse P, Gower RG, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(6):673-9. DOI:10.1016/j.anai.2018.07.025
8. Syed YY. Lanadelumab: First Global Approval. *Drugs*. 2018;78(15):1633-7. DOI:10.1007/s40265-018-0987-2
9. Riedl MA, Bernstein JA, Craig T, et al. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the HELP study extension. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:36. DOI:10.1186/s13601-017-0172-9

10. Nicola S, Rolla G, Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research Database and key words (MeSH). *Drugs Context*. 2019;8:212605. DOI:10.7573/dic.212605
11. Riedl MA, Banerji A, Gower R. Current medical management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(3):264-72. DOI:10.1016/j.ana.2020.10.009
12. Бодня О.С., Демина Д.В., Кузьменко Н.Б., и др. Долгосрочная профилактика наследственного ангиоотека в России: резолюция Совета экспертов. *Российский аллергологический журнал*. 2021;18(3):126-30 [Bodnja OS, Demina DV, Kuz'menko NB, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema in Russia: resolution of the expert Council. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):126-30 (in Russian)]. DOI:10.36691/RJA1485
13. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, et al. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2016;71(8):1203-9. DOI:10.1111/all.12900
14. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013;68(9):1185-92. DOI:10.1111/all.12209
15. Forjaz MJ, Ayala A, Caminoa M, et al. HAE-AS, a specific disease activity scale for hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(3):246-52. DOI:10.18176/jiaci.0479
16. Weller K, Donoso T, Magerl M, et al. Validation of the Angioedema Control Test (AECT) – A Patient-Reported Outcome Instrument for Assessing Angioedema Control. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):2050-7.e4. DOI:10.1016/j.jaip.2020.02.038
17. Bork K, Anderson JT, Caballero T, et al. Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):40. Published 2021 Apr 19. DOI: 10.1186/s13223-021-00537-2
18. Bygum A, Busse P, Caballero T, Maurer M. Disease severity, activity, impact, and control and how to assess them in patients with hereditary angioedema. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:212. DOI:10.3389/fmed.2017.00212
19. Buttgerit T, Vera C, Weller K, et al. Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A Real-Life Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(10):3744-51. DOI:10.1016/j.jaip.2021.04.072
20. McMillan CV, Speight J, Relan A, et al. Content Validity of Visual Analog Scales to Assess Symptom Severity of Acute Angioedema Attacks in Adults with Hereditary Angioedema. *Patient*. 2012;5(2):113-26. DOI:10.2165/11597490-000000000-00000
21. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(5):407-14. DOI:10.2500/aap.2010.31.3394
22. Aabom A, Andersen K, Perez-Fernández E, et al. Health-related Quality of Life in Danish Patients with Hereditary Angioedema. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(2):225-6. DOI:10.2340/00015555-1835
23. Lumry WR, Miller DP, Newcomer S, et al. Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(5):371-6. DOI:10.2500/aap.2014.35.3783
24. Sánchez MD, Cuervo J, Rave D, et al. Hereditary angioedema in Medellín (Colombia): Clinical evaluation and quality of life appraisal. *Biomedica*. 2015;35(3):419-28. DOI:10.7705/biomedica.v35i3.2417
25. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289-98. DOI:10.1111/all.12007
26. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, et al. Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) – interpretability and sensitivity to change. *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17(1):160. DOI:10.1186/s12955-019-1229-3
27. Morioko S, Takahagi S, Kawano R, et al. A validation study of the Japanese version of the Angioedema Activity Score (AAS) and the Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL). *Allergol Int*. 2021;70(4):471-9. DOI:10.1016/j.alit.2021.04.006
28. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, et al. Angioedema Activity Score (AAS): A Valid and Reliable Tool to Use in Asian Patients. *BioMed Research Int*. 2019;2019:9157895. DOI:10.1155/2019/9157895
29. Weller K, Donoso T, Magerl M, et al. Development of the Angioedema Control Test – A patient-reported outcome measure that assesses disease control in patients with recurrent angioedema. *Allergy*. 2020;75(5):1165-77. DOI:10.1111/all.14144
30. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3 Suppl.):S51-131. DOI:10.1016/j.jaci.2004.06.047
31. Bygum A, Fagerberg CR, Ponard D, et al. Mutational spectrum and phenotypes in Danish families with hereditary angioedema because of C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2011;66(1):76-84. DOI:10.1111/j.1398-9995.2010.02456.x
32. Bafunno V, Bova M, Loffredo S, et al. Mutational spectrum of the C1 inhibitor gene in a cohort of Italian patients with hereditary angioedema: Description of nine novel mutations. *Ann Hum Genet*. 2014;78(2):73-82. DOI:10.1111/ahg.12052
33. Andrejević SS, Korošec P, Šilar M, et al. Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency in Serbia: Two Novel Mutations and Evidence of Genotype-Phenotype Association. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142174. DOI:10.1371/journal.pone.0142174
34. Кузьменко Н.В., Викторова Е.А., Павлова А.В., и др. Характеристика молекулярно-генетических дефектов и клинических особенностей в группе пациентов с наследственным ангионевротическим отеком 1-го и 2-го типов. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2017;16(4):35-42 [Kuzmenko NB, Viktorova EA, Pavlova AV, et al. Genetic and clinical characteristics of a group of patients with hereditary angioedema type 1 and 2. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2017;16(4):35-42 (in Russian)]. DOI:10.24287/1726-1708-2017-16-4-35-42
35. Maia LSM, Moreno AS, Ferriani MPL, et al. Genotype-phenotype correlations in Brazilian patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2019;74(5):1013-6. DOI:10.1111/all.13699
36. Prior N, Remor E, Gómez-Traseira C, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for adult patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (HAE-QoL): Spanish multi-centre research project. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:82. DOI:10.1186/1477-7525-10-82
37. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2021. DOI:10.1111/all.15090
38. Moxie GmbH. Our products. Commercial use. Accessed November 5, 2021. Available at: <https://moxie-gmbh.de/our-products/commercial-use>. Accessed: 25.10.2021

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Состояние функции почек у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением и метаболическими нарушениями на фоне терапии азилсартана медоксомилом

В.А. Невзорова¹, Т.А. Петричко², И.Е. Чазова³, Ю.В. Жернакова[✉] от имени участников исследования

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;

²КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить влияние антигипертензивной терапии азилсартана медоксомилом на динамику функционального состояния почек у пациентов с избыточной массой тела или ожирением и сопутствующими метаболическими нарушениями.

Материалы и методы. Оценено состояние функции почек у 1945 пациентов, включенных в международное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование с применением азилсартана медоксомила в соответствии с утвержденной инструкцией по использованию препарата. Период наблюдения составил 6 мес.

Результаты. Выделены 2 группы пациентов в зависимости от исходной скорости клубочковой фильтрации (СКФ): 1-я группа с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и 2-я – с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м². В обеих группах пациентов среднее изменение систолического артериального давления через 6 мес терапии достигло -32,5±11,1 и -30,4±13,6 мм рт. ст. соответственно, а изменение диастолического артериального давления – -13,7±8,8 и -14,2±9,4 мм рт. ст. соответственно. В результате исследования не отмечено ухудшения функции почек на фоне терапии азилсартана медоксомилом. Более того, у пациентов с исходной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² установлено статистически значимое увеличение СКФ по сравнению с исходными показателями (*p* < 0,001).

Заключение. Азилсартана медоксомилом как в режиме монотерапии, так и в свободных комбинациях с другими антигипертензивными препаратами обеспечивает эффективный контроль артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями как при нормальной или умеренно сниженной, так и при исходно значительно сниженной функции почек. Высокая эффективность и хорошая переносимость препарата сочетаются с нефропротективным действием, что позволяет рассматривать азилсартана медоксомилом как препарат выбора для терапии артериальной гипертензии у пациентов с сопутствующими метаболическими нарушениями и сниженной функцией почек.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, избыточная масса тела, ожирение, азилсартана медоксомилом, функция почек, неинтервенционное исследование

Для цитирования: Невзорова В.А., Петричко Т.А., Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени участников исследования. Состояние функции почек у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением и метаболическими нарушениями на фоне терапии азилсартана медоксомилом. Терапевтический архив. 2021;93(12):1510–1515. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201270

ORIGINAL ARTICLE

The assessment of renal function during the therapy of arterial hypertension with azilsartan medoxomil in patients with obesity or overweight and concomitant metabolic disorders

Vera A. Nevzorova¹, Tatiana A. Petrichko², Irina E. Chazova³, Juliya V. Zhernakova[✉] on behalf of the research participants

¹Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

²Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia;

³National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the influence of the therapy of arterial hypertension with azilsartan medoxomil on the renal function in overweight or obese patients with concomitant metabolic disorders.

Materials and methods. An international multicenter observational nonintervention prospective study included 1945 patients, taking azilsartan medoxomil in accordance with approved prescribing information. The observation period reached 6 months.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Жернакова Юлия Валерьевна** – д-р мед. наук, ученый секретарь Института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(495)414-63-00; e-mail: juli001@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7895-9068

Невзорова Вера Афанасьевна – д-р мед. наук, проф., дир. Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: 0000-0002-0117-0349

Петричко Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, зав. каф. терапии и профилактической медицины КГБОУ ДПО ИПКЦЗ. ORCID: 0000-0003-1770-3370

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9822-4357

✉ **Juliya V. Zhernakova.** E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7895-9068

Vera A. Nevzorova. ORCID: 0000-0002-0117-0349

Tatiana A. Petrichko. ORCID: 0000-0003-1770-3370

Irina E. Chazova. ORCID: 0000-0002-9822-4357

Results. In patients with an initial glomerular filtration rate (GFR) <60 ml/min/1.73 m² or ≥ 60 ml/min/1.73 m² mean change in systolic blood pressure after 6 months of therapy reached -32.5 ± 11.1 and -30.4 ± 13.6 mmHg, correspondingly, while the change in diastolic blood pressure was -13.7 ± 8.8 and -14.2 ± 9.4 mmHg, respectively. No decrease in renal function was observed. Moreover, in patients with an initial GFR <60 ml/min/1.73 m² GFR increased significantly ($p<0.001$).

Conclusion. Azilsartan medoxomil, prescribed as monotherapy or in free combinations, provided an effective control of blood pressure in patients with arterial hypertension with both normal or moderately reduced and initially significantly reduced renal function. High efficacy and acceptability of the drug was associated with a beneficial effect on renal function, which allows to consider azilsartan medoxomil as the drug of choice for the treatment of hypertension in patients with concomitant metabolic disorders.

Keywords: arterial hypertension, overweight, obesity, renal function, azilsartan medoxomil, nonintervention study

For citation: Nevzorova VA, Petrichko TA, Chazova IE, Zhernakova JuV on behalf of the research participants. The assessment of renal function during the therapy of arterial hypertension with azilsartan medoxomil in patients with obesity or overweight and concomitant metabolic disorders. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1510–1515. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201270

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы и почек имеют общие «традиционные» факторы риска, среди которых основная роль принадлежит артериальной гипертензии (АГ), сахарному диабету (СД), ожирению и дислипидемии. По данным регистра Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска приводит к вероятности снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин более чем в 3,7 раза. У пациентов с артериальным давлением (АД) даже в пределах 130–139/85–89 мм рт. ст. при наличии дополнительного фактора риска (ожирение или дислипидемия) более чем в 2,13 раза увеличивается частота появления микроальбуминурии по сравнению с таковой при более низких значениях АД [1]. Одновременно стремление к более жесткому контролю АД у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска может сопровождаться повышением содержания креатинина и снижением СКФ (исследование SPRINT). Известно, что избыточная масса тела, ожирение, дислипидемия и нарушения толерантности к глюкозе относятся к факторам, напрямую связанным с ухудшением функции почек. Рост числа пациентов с АГ и неблагоприятным метаболическим фенотипом требует поиска препаратов, не только контролирующих уровень АД, но и обладающих органопротективными свойствами, которые включают защиту функции почек. В условиях сочетания АГ с ожирением и метаболическими нарушениями предпочтительны антигипертензивные препараты с высокой липофильностью, способные уменьшить продукцию адипокинов и гиперактивацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в периваскулярной и висцеральной жировой ткани [2]. Согласно рекомендациям по лечению АГ (Европейское общество кардиологов, 2018; Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, 2019) препаратами выбора для стартовой терапии при метаболическом синдроме и СД 2-го типа следует считать блокаторы РААС, в том числе блокаторы рецепторов ангиотензина [3, 4]. Последние не только не оказывают неблагоприятного влияния на метаболический профиль больных, но и увеличивают чувствительность периферических тканей к инсулину, снижают концентрацию атерогенных липидов, т.е. обеспечивают позитивное влияние на углеводный и липидный обмен [3].

Результаты, полученные в «пилотных» рандомизированных клинических исследованиях, свидетельствуют о том, что новый блокатор рецепторов ангиотензина II, азилсартана медоксомил, обладает рядом преимуществ у пациентов с сопутствующими нарушениями углеводного обмена и превосходит по эффективности многие антигипертензивные препараты, в частности ингибитор ангиотензинпревращающего фермента рамиприл [5], другие сартаны – олмесартан [6–9], кандесартан [10] и валсартан [6, 7, 11], а также телмисартан

и лозартан [12], что подтверждается как результатами метаанализа, выполненного Н. Takagi и соавт. (2014 г.) [13], и интервенционными исследованиями, так и реальной клинической практикой [14].

Цель исследования – оценка влияния антигипертензивной терапии азилсартана медоксомилом на динамику функционального состояния почек у пациентов с избыточной массой тела или ожирением и сопутствующими метаболическими нарушениями.

Материалы и методы

В данной работе представлены результаты международного многоцентрового наблюдательного неинтервенционного проспективного исследования (идентификационный номер на сайте ClinicalTrials.gov: NCT02756819), подробный дизайн которого описан ранее [15]. Наблюдение проводилось на базе 64 клинических центров в Российской Федерации и 5 центров в Республике Казахстан. Проведение данного исследования осуществлялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, трехстороннего соглашения по надлежащей клинической практике (ICH GCP) и действующего законодательства РФ и РК. Скрининг и включение пациентов в исследование проводили после одобрения его проведения Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований, Центральной комиссией по вопросам этики при Министерстве здравоохранения РК, а также после одобрения локальными этическими комитетами исследовательских центров. Все пациенты подписывали форму информированного согласия на участие в неинтервенционном исследовании.

В исследовании участвовали мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше с АГ 1 или 2-й степени с избыточной массой тела или ожирением любой степени как с впервые выявленной АГ, так и не достигшие контроля АД на фоне ранее назначенной монотерапии блокатором РААС или комбинированной терапии блокатором РААС и диуретиком или антагонистом кальция. В рамках исследования больным назначали азилсартана медоксомил в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с диуретиком или антагонистом кальция. Азилсартана медоксомил рекомендовали в соответствии с утвержденной инструкцией по применению данного лекарственного препарата в рамках рутинной клинической практики. Частоту визитов определяли лечащие врачи согласно стандартной клинической практике. Предполагалось, что, в соответствии с действующими рекомендациями по ведению больных АГ в среднем за 6 мес периода наблюдения будет проведено 4 визита для оценки эффективности и безопасности осуществляемого лечения.

В качестве первичной конечной точки оценивалось изменение систолического АД (САД) на фоне терапии, которое определяли как разность между САД, зарегистрирован-

ным на 4-м визите (6 мес), и исходным значением данного показателя. Вторичные конечные точки включали изменение диастолического АД (ДАД), а также долю пациентов, достигших целевого АД к 4-му визиту. Целевые показатели АД (САД/ДАД < 140/90 мм рт. ст. или < 140/85 мм рт. ст. для пациентов с СД) соответствовали действовавшим на момент проведения исследования клиническим рекомендациям [16]. Кроме того, оценивались динамика СКФ, клинико-лабораторные показатели и безопасность терапии по частоте нежелательных явлений (НЯ), возникших на фоне лечения. В статистический анализ вошли данные всех пациентов, включенных в исследование. Все обследования, в том числе лабораторные анализы и инструментальные исследования, выполнялись в соответствии с рутинной клинической практикой и на основании решения врача. Данные о наличии у пациента поражения органов-мишеней, сопутствующих состояний и заболеваний получены из отчетов врачей. Наблюдательный характер исследования обуславливает отсутствие данных о ряде показателей у отдельных пациентов в ходе визитов, запланированных в рамках исследования. В связи с этим при статистической обработке результатов проводили не сравнение средних значений показателей, а оценку разности между конечными и исходными значениями, вычисленной индивидуально для каждого пациента.

Статистическую обработку полученных результатов производили методами описательной статистики: количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения, качественные и порядковые показатели – в виде числа и доли (%) пациентов. Для сравнения количественных показателей применяли *t*-критерий Стьюдента или *W*-критерий Вилкоксона, для качественных – критерий Фишера или критерий χ^2 .

Результаты

В исследовании приняли участие 1945 пациентов (56,7% женщин, 43,3% мужчин), средний возраст которых составил 55,1±11,7 года. Сведения об исходной величине расчетной СКФ, которую вычисляли по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [17], были доступны у 1122 пациентов; в соответствии с величиной данного показателя участников исследования разделили на 2 группы: с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (СКФ 51,6±5,7 мл/мин/1,73 м²; *n*=188) и ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (СКФ 84±15,3 мл/мин/1,73 м²; *n*=934).

Большинство (75%) пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² были старше 60 лет (средний возраст 64,9±9,1 года). В данной популяции преобладали женщины европейской расы (88,3%), пациенты, проживающие в городах с населением от 250 тыс. до 1 млн человек (45,2%) или > 1 млн (33%). Средняя длительность АГ составляла 12,5±9,7 года; АГ I или 2-й степени была диагностирована у 13,3 и 86,7% пациентов соответственно, АГ II или III стадии – у 59 и 34,6% пациентов соответственно. Наиболее распространенными сопутствующими АГ факторами сердечно-сосудистого риска были абдоминальное ожирение (91,5%), метаболический синдром (85,1%), дислипидемия (84,6%), семейная история сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (54,3%) и нарушенная толерантность к глюкозе (43,1%). Распространенность СД составила 23,4%. Поражение органов-мишеней установлено у 88,3% пациентов. Сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и нарушения ритма выявлены у 45,2, 36,7 и 23,4% пациентов соответственно. Более 1/2 (53,7%) пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² получали исследуемый препарат в режиме монотерапии,

33 и 11,7% – в режиме двух- или трехкомпонентной терапии соответственно, в 3 (1,6%) случаях режим терапии отличался от перечисленных выше. В 70,2% случаев стартовая доза азилсартана медоксомила составила 40 мг/сут, в 19,7% – 80 мг/сут, в 8,5% – 20 мг/сут.

Популяция пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² существенно отличалась от популяции больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Большинство пациентов (67,7%) были моложе 60 лет (средний возраст 53,8±11,7 года). Число мужчин и женщин было примерно одинаковым (48,4 и 51,6% соответственно). В данной популяции преобладали пациенты европейской расы (91,6%), а также проживающие в городах с населением более 1 млн (42,8%) и от 250 тыс. до 1 млн (37,9%). Средняя длительность АГ составляла 7,4±7,6 года; АГ I или 2-й степени диагностировали у 21,3 и 78,7% пациентов соответственно, АГ II или III стадии – у 58,6 и 16,3% соответственно. Наиболее распространенными сопутствующими АГ факторами сердечно-сосудистого риска были абдоминальное ожирение (90,9%), метаболический синдром (75,8%), дислипидемия (74,3%) и семейная история ССЗ (53,7%). Распространенность СД составила 12,8%. Поражение органов-мишеней отмечали у 66,5% пациентов. Сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и нарушения ритма выявлены у 24,4, 15,1 и 12,4% пациентов соответственно. Большинство пациентов из данной группы (70,3%) получали исследуемый препарат в режиме монотерапии, 25,4 и 3,9% – в режиме двух- или трехкомпонентной терапии соответственно; в 67,3% случаев стартовая доза азилсартана медоксомила составила 40 мг/сут, в 21,9% случаев – 80 мг/сут, в 10,1% случаев – 20 мг/сут.

Обе группы пациентов (с СКФ < или ≥ 60 мл/мин/1,73 м²) не имели значимых различий в показателях индекса массы тела, который составил соответственно 32,8±4,3 и 32,3±4,3 кг/м²; *p*>0,05. Доли пациентов с избыточной массой тела или ожирением в обеих группах составили 26,1% против 30,5% и 73,9% против 69,5% соответственно (*p*>0,05).

Согласно цели исследования оценена антигипертензивная эффективность азилсартана медоксомила в обеих группах пациентов. Установлено, что независимо от функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² или ≥ 60 мл/мин/1,73 м²) динамика САД составила на 4-м визите 32,5±11,1 и 30,4±13,6 мм рт. ст. соответственно (*p*>0,05); ДАД – 13,7±8,8 и 14,2±9,4 мм рт. ст. (*p*>0,05). Снижение САД и ДАД было статистически значимым по сравнению с исходными уровнями (*p*<0,001), межгрупповых различий не обнаружено (*p*>0,05). Среди пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² частота достижения целевых значений АД (< 140/90 мм рт. ст.) составила 81,9% (95% доверительный интервал 75,7–87,1), а среди пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² – 85,6% (95% доверительный интервал 83,1–87,8; *p*=0,202).

Несмотря на значительные темпы снижения АД у пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², содержание сывороточного креатинина к 4-му визиту снизилось на 7,1±11,8 мкмоль/л (*p*<0,001), а СКФ увеличилась на 5±8,8 мл/мин/1,73 м² (*p*<0,001), причем у 25 (24,3%) пациентов данный показатель превысил 60 мл/мин/1,73 м². У больных с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² содержание креатинина и СКФ статистически значимо не изменилось. Таким образом, за 6 мес терапии не отмечено снижения СКФ у пациентов с разными исходными уровнями данного показателя. Сведения о динамике СКФ в зависимости от других исходных характеристик пациентов обобщены в **табл. 1**.

Как следует из представленной таблицы, наиболее существенное изменение СКФ в виде статистически значимого

Таблица 1. Изменения расчетной СКФ у пациентов с избыточной массой тела или ожирением, получавших азилсартана медоксомил, в зависимости от клинико-демографических показателей**Table 1.** Glomerular filtration rate changes in overweight or obese patients treated with azilsartan medoxomil, depending on clinical and demographics parameters

Характеристика, <i>n</i>	СКФ, мл/мин/1,73 м ² (<i>n</i>)		
	исходно	через 6 мес	изменение СКФ
Возраст <60 лет	85,2±17,8 (679)	85,7±18,2 (463)	1,2±10,8 (331)*
Возраст ≥60 лет	68,5±15 (443)	68,1±14,3 (287)	0,2±10,8 (218)
Мужчины	88,4±16,9 (474)	91,3±16,3 (319)	2,3±11,2 (228)**
Женщины	71,5±16,5 (648)	69,9±15,1 (431)	-0,3±10,4 (321)
СКФ<60 мл/мин/1,73 м ²	51,6±5,7 (188)	56±10,2 (103)	5±8,8 (103)***
СКФ≥60 мл/мин/1,73 м ²	84±15,3 (934)	83,3±17 (446)	-0,2±11 (446)
Избыточная масса тела	80,1±18,7 (334)	81±19,8 (202)	2,5±11,8 (142)*
Ожирение 1-й степени	78,3±18,3 (526)	78,7±18 (385)	0±10,2 (286)
Ожирение 2-й степени	76,3±18,7 (199)	76,6±19,3 (127)	1,1±11 (91)
Ожирение 3-й степени	80,3±20,3 (62)	78,4±20,7 (35)	-0,2±11 (29)
СД	74,6±18,2 (164)	70,2±16,2 (89)	-2±10,4 (70)
Нарушенная толерантность к глюкозе	74,1±18,7 (325)	72,5±18,2 (212)	0,6±10,2 (171)*
Метаболический синдром	77,2±18,4 (868)	77,2±19,1 (523)	0,6±10,8 (435)
Пациенты, достигшие целевого АД<140/90 мм рт. ст.	78,8±18,7 (992)	79±18,8 (664)	0,6±10,7 (485)
Пациенты, достигшие целевого АД<130/80 мм рт. ст.	80,1±18,3 (438)	81,2±18,8 (286)	1,4±10,9 (214)

p*<0,05; *p*<0,01; ****p*<0,001 (при сравнении с исходным уровнем).

увеличения отмечали у пациентов с исходно сниженной СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²; *p*<0,001 при сравнении с исходными показателями).

В ходе проведения исследования прекратили прием азилсартана медоксомила 56 (2,9%) пациентов. Среди причин прекращения установлены потеря связи с пациентом в ходе наблюдения (23 случая), нежелание пациента продолжать участие в исследовании (16), другие причины (9), серьезные НЯ (2), недостаточная эффективность (2). В течение всего периода наблюдения зарегистрировали 43 НЯ, 21 из которых, возможно, было связано с исследуемым препаратом. Наиболее распространенными НЯ были: нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы – артериальная гипотония в 14 (0,72%) случаях; нарушения со стороны нервной системы – головокружение в 2 (0,1%) случаях, головная боль в 1 (0,05%) случае. Все НЯ, связанные с исследуемым препаратом, имели легкую или умеренную интенсивность. В ходе исследования зарегистрировали 4 серьезных НЯ (ангионевротический отек, нейросенсорная тугоухость, рак предстательной железы и перелом костей черепа), не связанных с приемом исследуемого препарата. Нарушений со стороны функции почек и мочевыводящих путей не зарегистрировано.

Обсуждение

Борьба с факторами риска, непосредственно вносящими вклад в поддержание высокого уровня заболеваемости и смертности от ССЗ в нашей стране, требует высокоэффективных мер, способных обеспечить сбалансированный подход к контролю их воздействия с соблюдением правил надлежащей клинической практики (GCP). Наиболее значимые успехи в медикаментозных подходах к борьбе с факторами риска ССЗ достигнуты с помощью антигипертензивной и гиполипидемической терапии. При выборе препаратов для контроля АД важное место зани-

мает возможность их позитивного влияния на компоненты метаболического синдрома (избыточная масса тела, объем жировой ткани, повышенный уровень холестерина и триглицеридов, нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентность), которые в популяции в целом и среди пациентов с АГ приобретают характер «неинфекционной эпидемии». Перечисленные факторы наряду с самой АГ способствуют развитию почечной дисфункции, поддерживая «порочный круг» патогенеза АГ и являясь одними из ведущих звеньев кардиоваскулярного/кардиоренального континуума, связанного с высоким риском развития сердечно-сосудистых катастроф.

Выбор азилсартана медоксомила (Эдарби®) у пациентов с АГ в сочетании с ожирением и метаболическими нарушениями не является случайным и связан с данными, полученными в предыдущих «пилотных» рандомизированных клинических исследованиях [5–11], метаанализах [13] и в реальной клинической практике [14]. Большинство результатов лечения с использованием азилсартана медоксомила свидетельствует не только о его выраженном антигипертензивном действии, но и о позитивных плейотропных эффектах препарата относительно контроля показателей липидного и углеводного обмена, а также жировой ткани [18]. Более того, в ряде исследований установлено благоприятное действие препарата на состояние почечного фильтра. В частности, С.Л. Петросов и соавт. (2015 г.) провели проспективное наблюдение за 120 пациентами с АГ 1–2-й степени, которые принимали азилсартана медоксомила в дозах 40 или 80 мг/сут в течение 12 нед. Помимо эффективного контроля АД и улучшения показателя жесткости артерий эластического и смешанного типа, авторы отметили у пациентов, принимавших исследуемый препарат, снижение уровня глюкозы в крови и уменьшение микроальбуминурии [19]. Т. Takami и соавт. (2018 г.) показали, что азилсартан и олесартан в большей степени, чем другие блокато-

ры рецепторов ангиотензина II, уменьшали выраженность альбуминурии у больных АГ, что исследователи связали с благоприятным профилем действия препаратов на внутрипочечную систему РААС [20]. Нефропротективные свойства азилсартана хорошо соотносятся и с его эффективностью у пациентов с неконтролируемой АГ, проходящих гемодиализ [21]. А. Ukimura и соавт. (2014 г.) отметили, что азилсартан эффективнее, чем олмесартан, снижал АД [21], а по данным Т. Kusuyama и соавт. (2014 г.), препарат также статистически значимо уменьшал содержание норадреналина в сыворотке крови [22].

Однако, принимая во внимание высокую эффективность препарата с точки зрения снижения АД, нужно учитывать правомочность вопроса о возможных неблагоприятных последствиях, касающихся уровня креатинина в сыворотке крови и, соответственно, показателей СКФ. В нашем исследовании установлено, что независимо от показателей СКФ < или ≥ 60 мл/мин/1,73 м² азилсартана медоксомил эффективно снижал АД и одновременно не ухудшал функцию почек. Более того, в группе пациентов с АГ и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² содержание сывороточного креатинина к 4-му визиту снизилось, а СКФ увеличилась.

Данному исследованию присущи ограничения, характерные для любых многоцентровых неинтервенционных исследований: полнота, точность и согласованность данных могли быть неодинаковыми, а отсутствие строгих критериев отбора пациентов затрудняло однозначное разделение их на группы для проведения межгрупповых сравнений. В то же время полученные результаты позволяют утверждать, что антигипертензивная эффективность азилсартана медоксомила не зависит от функционального состояния почек, а у больных со сниженной СКФ приводит к ее увеличению.

Таким образом, в реальной клинической практике азилсартана медоксомил позволяет эффективно контро-

лировать АД у больных АГ с избыточной массой тела или ожирением, обладает хорошим профилем безопасности и благоприятно влияет на функцию почек; в первую очередь это касается пациентов с исходно сниженной СКФ на фоне АГ и ожирения.

Заключение

Азилсартана медоксомил как в режиме монотерапии, так и в свободных комбинациях обеспечивает эффективный контроль АГ и высокую частоту достижения целевых показателей АД. Учитывая, что высокая эффективность и хорошая переносимость препарата сочетаются с его благоприятным влиянием на функцию почек, азилсартана медоксомила можно рассматривать как препарат выбора для терапии АГ у пациентов с хронической болезнью почек.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Проведение исследования CONSTANT, статистическая обработка данных поддерживалась компанией «Штада».

Funding source. Conducting the CONSTANT study, statistical data processing was supported by Stada.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
ДАД – диастолическое артериальное давление
НЯ – нежелательное явление
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration in nondiabetic Americans: Third national Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5):1338-49. DOI:10.1097/01.asn.0000013291.78621.26
- Российское медицинское общество по артериальной гипертонии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. *Системные гипертензии.* 2020;17(1):7-45 [Russian society of hypertension. Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. *Systemic Hypertension.* 2020;17(1):7-45 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2020.1.200051
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии.* 2019;16(1):6-31 [Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2019;16(1):6-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179
- Böner G, Bakris GL, Sica D, et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens.* 2013;27(8):479-86. DOI:10.1038/jhh.2013.6
- White WB, Cuadra RH, Lloyd E, et al. Effects of azilsartan medoxomil compared with olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *J Hypertens.* 2016;34(4):788-97. DOI:10.1097/HJH.0000000000000839
- White WB, Weber MA, Sica D, et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension.* 2011;57(3):413-20. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163402
- Bakris GL, Sica D, Weber M, et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(2):81-8. DOI:10.1111/j.1751-7176.2010.00425.x
- Ferdinand KC, Bakris GL, Cushman WC, et al. Comparison of effectiveness of azilsartan medoxomil and olmesartan in blacks versus whites with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2018;122(9):1496-505. DOI:10.1016/j.amjcard.2018.07.022

10. Rakugi H, Enya K, Sugiura K, Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res.* 2012;35(5):552-8. DOI:10.1038/hr.2012.8
11. Sica D, White WB, Weber MA, et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(7):467-72. DOI:10.1111/j.1751-7176.2011.00482.x
12. Недогада С.В., Чумачек Е.В., Цома В.В., и др. Возможности азилсартана в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с другими сартанами. *Российский кардиологический журнал.* 2019;1:70-9 [Nedogoda SV, Chumachek EV, Tsoma VV, et al. Effectiveness of insulin resistance correction and the adipokines level reduction in patients with arterial hypertension in comparison with other ARBs. *Russian journal of cardiology.* 2019;1:70-9 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-1-70-79
13. Takagi H, Mizuno Y, Niwa M, et al.; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A meta-analysis of randomized controlled trials of azilsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertens Res.* 2014;37(5):432-7. DOI:10.1038/hr.2013.142
14. Gitt AK, Bramlage P, Potthoff SA, et al.; EARLY Registry Group. Azilsartan compared to ACE inhibitors in anti-hypertensive therapy: one-year outcomes of the observational EARLY registry. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):56. DOI:10.1186/s12872-016-0222-6
15. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Возможности нового блокатора рецепторов к ангиотензину в улучшении контроля артериальной гипертензии. Международное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование применения азилсартана медоксомила. *Системные гипертензии.* 2018;13(3):6-12 [Zhernakova YuV, Chazova IE. The possibility of a new receptor blocker to angiotensin in improving control of hypertension. Non-intervention international multicenter observational prospective study of the use azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension and overweight or obesity in the Russian Federation and the Republic of Kazakhstan. *Systemic Hypertension.* 2016;13(3):6-12 (in Russian)].
16. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал.* 2015;2:3-30 [Chazova IE, Oshepkova EV, Zhernakova YuV. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Eurasian heart journal.* 2015;2:3-30 (in Russian)].
17. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12. DOI:10.7326/0003-4819-9-200905050-00006
18. Iwai M, Chen R, Imura Y, Horiuchi M. TAK-536, a new AT1 receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation. *Am J Hypertens.* 2007;20(5):579-86. DOI:10.1016/j.amjhyper.2006.12.010
19. Петросов С.Л., Фомин В.В. Опыт применения азилсартана медоксомила (Эдарби) у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике. *Фарматека.* 2015;9:51-5 [Petrosov SL, Fomin VV. Opyt primeneniia azilsartana medoksomila (Edarbi) u patsientov s arterial'noi gipertenziei v ambulatornoj praktike. *Pharmateca.* 2015;9:51-5 (in Russian)].
20. Takami T, Okada S, Saito Y, et al. Effects of Olmesartan and Azilsartan on Albuminuria and the Intrarenal Renin-Angiotensin System. *World J Res Rev.* 2018;6(1):7-10.
21. Ukimura A, Matsuda H, Yamauchi Y, et al. Azilsartan is more effective as compared to olmesartan in hemodialysis patients with uncontrolled hypertension. *J Nephrol Ther.* 2014;5(1). DOI:10.4172/2161-0959.1000193
22. Kusuyama T, Ogata H, Takeshita H, et al. Effects of azilsartan compared to other angiotensin receptor blockers on left ventricular hypertrophy and the sympathetic nervous system in hemodialysis patients: comparison of azilsartan with other ARBs. *Ther Apher Dial.* 2014;18(5):398-403. DOI:10.1111/1744-9987.12168

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Анализ доступности фиксированных комбинаций доз в антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации

Е.А. Пядушкина[✉], Е.В. Деркач

АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Проанализировать особенности обеспечения особых групп пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших терапии препаратами с фиксированными комбинациями доз (ФКД), представляющими собой полную схему в 1 таблетке с однократным ежедневным приемом, в условиях российского здравоохранения.

Материалы и методы. Изучены нормативные правовые документы, регулирующие сферу обеспечения граждан Российской Федерации антиретровирусными лекарственными препаратами. Проведены анализ территориальных программ государственных гарантий для определения включения исследуемых ФКД в списки региональной льготы, а также анализ закупок этих препаратов за счет средств бюджетов субъектов РФ в 2020 и 2021 г. Выполнено сравнение затрат на антиретровирусную терапию особых случаев первого ряда с использованием сравниваемых схем в расчете на годовой курс терапии при региональных закупках и в случае централизованных закупок из средств федерального бюджета. **Результаты.** Показано, что из новых препаратов в форме ФКД наименее затратным в 2020 и в 2021 г. являлся доравирин/тенофовир/ламивудин стоимостью 325,8 и 323,9 тыс. руб. на пациента в год соответственно, а самым дорогим – биктегравир/тенофовира алафенамид/эмтрицитабин (401,6 и 439,9 тыс. руб. соответственно). В случае централизованных закупок Минздрава России затраты на новые ФКД (доравирин/тенофовир/ламивудин и биктегравир/тенофовира алафенамид/эмтрицитабин), включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВАП) с 2022 г., составят 151,2 и 191,4 тыс. руб. соответственно, что на 52,9 и 40,4% ниже стоимости курса терапии рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин.

Заключение. Включение в ПЖНВАП новых эффективных и экономичных ФКД «вся схема в 1 таблетке 1 раз в сутки» позволяет расширить возможности терапии первого ряда особых групп пациентов с ВИЧ, а также сократить финансовую нагрузку на бюджет программы государственных гарантий и расширить охват пациентов лечением. В конечном счете это соответствует целям Государственной стратегии по противодействию распространению ВИЧ-инфекции в РФ.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, антиретровирусная терапия, фиксированная комбинация доз

Для цитирования: Пядушкина Е.А., Деркач Е.В. Анализ доступности фиксированных комбинаций доз в антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. Терапевтический архив. 2021;93(12):1516–1521. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201296

ORIGINAL ARTICLE

The analysis of the availability of fixed-dose combinations in antiretroviral therapy for HIV infection in the Russian Federation

Elena A. Pyadushkina[✉], Elena V. Derkach

National Center for Health Technology Assessment, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To analyze the features of drugs provision for special groups of treatment-naïve HIV-infected patients initiating antiretroviral treatment with fixed dose combination (FDC) for once-daily single-tablet regimen, in Russian healthcare setting.

Materials and methods. We studied the regulatory legal documents governing the provision of antiretroviral drugs in Russia and analyzed the Russian Program of State Guarantees to determine the inclusion of the investigated FDCs in the lists of regional benefits, as well as regional and federal procurement of these drugs in 2020 and 2021. We compared costs of first line therapy for special groups using FDCs regimens per year in case of regional purchases or centralized purchases.

Results. It was shown that doravirine/tenofovir/lamivudine was the least expensive in 2020 and in 2021 among new FDCs form drugs. Worth 325.8 and 323.9 thousand rubles. per patient per year. The most expensive was bictegravir/tenofovir alafenamide/emtricitabine (401.6 and 439.9 thousand rubles, respectively). In case of Ministry of Health centralized purchases, the costs of new FDCs (doravirine/tenofovir/lamivudine and bictegravir/tenofovir alafenamide/emtricitabine), included in Vital and Essential drug list (VEDL) in 2022, will amount to 151.2 and 191.4 thousand rubles respectively, which is 52.9% and 40.4% lower than the cost per course of rilpivirine/tenofovir/emtricitabine.

Conclusion. The inclusion of new effective and economical FDCs “the whole scheme in one tablet once-daily” in VEDL, expands the possibilities of simplify and effective first-line therapy for special groups of HIV-infected patients, as well as reduce the financial burden on the Program of State Guarantees budget and increases treatment coverage. All of this corresponds to the goals of the State Strategy to Combat the Spread of HIV in Russian Federation.

Keywords: human immunodeficiency virus, antiretroviral therapy, fixed-dose combination

For citation: Pyadushkina EA, Derkach EV. The analysis of the availability of fixed-dose combinations in antiretroviral therapy for HIV infection in the Russian Federation. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021;93(12):1516–1521. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201296

Введение

Проблема ВИЧ-инфекции в Российской Федерации продолжает оставаться острой. По данным Всемирной организации здравоохранения, на долю России приходится 59% всех новых случаев ВИЧ-инфекции, зарегистрированных в

Европейском регионе, и 74% – в восточной его части [1]. По итогам 2020 г. в стране проживали более 1,1 млн россиян с диагнозом, из которых под диспансерным наблюдением находились немногим более 69%, среди них менее 76,8% получали антиретровирусную терапию (АРВТ) [2, 3]. Согласно

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Пядушкина Елена Александровна – зам. рук. отд. клинико-экономического анализа АНО НЦ ОТЗ. Тел.: +7(495)223-16-43; e-mail: epyadushkina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4173-2027

Деркач Елена Владимировна – канд. мед. наук, дир. АНО НЦ ОТЗ. ORCID: 0000-0002-6207-9936

[✉]Elena A. Pyadushkina. E-mail: epyadushkina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4173-2027

Elena V. Derkach. ORCID: 0000-0002-6207-9936

Государственной стратегии по противодействию распространению ВИЧ-инфекции в РФ, к 2030 г. охват медицинским освидетельствованием лиц, живущих с ВИЧ, должен достичь 95%, также 95% лиц с диагнозом будут получать АРВТ, а число новых случаев инфицирования среди населения РФ снизится до 45,6 тыс. [4].

Основным компонентом лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией является АРВТ, направленная на максимальное подавление размножения вируса со снижением содержания РНК ВИЧ (вирусной нагрузки) в крови до неопределяемого уровня. Терапия основана на одновременном использовании нескольких антиретровирусных препаратов (АРВП), действующих на разные этапы жизненного цикла ВИЧ. Стандартная схема АРВТ включает 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ), составляющих так называемую нуклеозидную основу, и третий препарат, которым может быть нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибитор интегразы или ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром [5].

При назначении АРВТ первого ряда (стартовой АРВТ) пациентам, ранее не получавшим противовирусные препараты, рекомендуется использовать менее токсичные и наиболее удобные схемы лечения в виде комбинированных препаратов с фиксированными комбинациями доз (ФКД) [5, 6]. Поскольку порог, обеспечивающий наилучший вирусологический ответ на лечение ВИЧ-инфекции, предполагает прием не менее 95% доз препарата, все отечественные и зарубежные клинические руководства рекомендуют для удобства пациентов, повышения приверженности и, как следствие, эффективности терапии, назначать комбинированные формы препаратов по принципу «вся схема в 1 таблетке 1 раз в сутки», обеспечивающих наиболее полное соблюдение режима лечения [5–8].

В современных клинических рекомендациях выделяют схемы предпочтительные, альтернативные и применяемые в особых случаях. Для некоторых категорий (особых групп) пациентов подбор АРВП затруднен в связи с наличием противопоказаний, сопутствующих заболеваний и их осложнений, беременности, метаболических расстройств, высокой вероятности развития резистентности ВИЧ или недостаточной приверженности к АРВТ, нежелательных лекарственных взаимодействий; оптимальными, предпочтительными (наиболее эффективными, безопасными или переносимыми) для них могут быть препараты и схемы, отнесенные к альтернативным [5, 6]. Для особых групп пациентов с целью снижения риска развития резистентности, оптимизации терапии и снижения нагрузки таблетками особенно актуально назначение безопасных, простых и хорошо переносимых схем АРВТ, предусматривающих прием 1 таблетки 1 раз в сутки в форме ФКД.

Цель исследования – проанализировать особенности обеспечения особых групп пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРВТ, препаратами с ФКД, представляющими собой полную схему в 1 таблетке с однократным ежедневным приемом, в условиях российского здравоохранения.

Материалы и методы

Проведен анализ доступных литературных источников по эпидемиологии, мерам противодействия распространения ВИЧ и современным подходам к терапии ВИЧ-инфекции с применением ФКД у пациентов, ранее не получавших лечения, в условиях здравоохранения РФ.

Изучены нормативные правовые документы, регулирующие сферу обеспечения граждан РФ АРВП. Проанализированы информационно-аналитические материалы по закупкам АРВП в РФ за 2019 и 2020 г.

Выполнено сравнение затрат на АРВТ особых случаев первого ряда с использованием сравниваемых схем в расчете на годовой курс терапии каждым из препаратов при региональных закупках в 2020 и 2021 г.

Спрогнозирована стоимость годового курса лечения каждой из схем при централизованной закупке препаратов из средств федерального бюджета на 2022 г., с начала действия расширенного перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП).

Расчет стоимости ФКД в закупках субъектов РФ проводился с учетом средневзвешенных, а также минимальных и максимальных оптовых цен по данным государственных закупок по состоянию на октябрь 2021 г. [9]. Цены на лекарственные препараты (ЛП) в случае централизованных закупок определены на основе реестра предельных зарегистрированных цен на препараты из ПЖНВЛП [10] с учетом налога на добавленную стоимость (10%) [11]. Стоимость ФКД доравирина/тенофовира/ламивудина (DOR/TDF/3ТС) и биктегравира/тенофовира алафенамида/эмтрицитабина (BIC/TAF/FTC) ввиду отсутствия у данных препаратов на момент проведенного исследования зарегистрированных цен, определена на основании цен, зафиксированных в протоколе комиссии по формированию перечней на включение в ПЖНВЛП на 2022 г. от 22.04.2021 [12]. Поскольку препараты для АРВТ ВИЧ закупаются из средств федерального бюджета, при расчете цен ЛП предельные оптовые надбавки не учитывались.

Режим дозирования ЛП в форме ФКД, применяемых у особых групп взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРВТ, определен на основании инструкций по медицинскому применению и клинических рекомендаций по ведению больных с ВИЧ-инфекцией [5, 6, 13].

Для определения возможности финансирования терапии ФКД в рамках льготного лекарственного обеспечения за счет средств бюджетов субъектов РФ (регионального льготного обеспечения – РЛЮ) проанализированы перечни ЛП при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях в соответствии с территориальными программами государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 г. [14].

Результаты

До 2020 г. для АРВТ первого ряда для взрослых пациентов имелась только одна опция, отвечающая требованию «вся схема в 1 таблетке 1 раз в сутки», внесенная в стандарты медицинской помощи пациентам с ВИЧ в особых случаях АРВТ первого ряда [15] и включенная в ПЖНВЛП: это схема, включающая 2НИОТ (TDF, FTC) и ННИОТ (рипивириин – RPV) – ФКД RPV/TDF/FTC. В 2019 г. зарегистрирован еще один препарат, содержащий 2НИОТ и ННИОТ, – DOR/TDF/3ТС. В рекомендациях Национального научного общества инфекционистов 2019 г. и клинических рекомендациях Минздрава России 2020 г. помимо RPV/TDF/FTC и DOR/TDF/3ТС упомянуты ФКД, в состав которых входят ингибиторы интегразы: элвитегравир (EFG), бустирующийся его кобицистат С, TAF и FTC (EVG/C/FTC/TAF) и BIC/TAF/FTC [5, 6]. Всего в настоящее время в РФ зарегистрировано 6 ЛП в форме ФКД «вся схема в 1 таблетке 1 раз в сутки»: помимо 4 перечисленных, это эфавиренз (EFV)/TDF/FTC и EFV/TDF/3ТС [13]. Поскольку EFV/TDF/FTC и EFV/TDF/3ТС представляют собой ФКД, содержащие компоненты предпочтительных схем первого ряда, не прописаны в действующих клинических рекомендациях и стандартах [5, 6, 16] и не показаны особым группам пациентов с ВИЧ, в настоящем исследовании они не рассматривались.

Таблица 1. Цены на новые препараты, не включенные в ПЖНВЛП на 2020 г., а также цена включенного RPV/TDF/FTC в закупках субъектов РФ 2020 г.

Table 1. Prices for new drugs not included in the “List of vital and essential drugs” for 2020, as well as the price of RPV/TDF/FTC included in purchases of constituent entities of the Russian Federation in 2020

МНН	Средневзвешенная цена за единицу (таблетка), руб.	Цена упаковки №30, руб.	Стоимость годового курса на 1 пациента, руб.
BIC/TAF/FTC	1100,33	33 009,90	401 620,45
DOR/TDF/3TC	892,51	26 775,30	325 766,15
EVG/c/TAF/FTC	945,85	28 375,50	345 235,25
RPV/TDF/FTC	879,00	26 370,00	320 835,00

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: МНН – международное непатентованное наименование.

Анализ был ограничен 4 ФКД, рекомендованными для применения в особых случаях АРВП первого ряда, включенными в ПЖНВЛП на 2021 г.: RPV/TDF/FTC, EVG/c/TAF/FTC и DOR/TDF/3TC, BIC/TAF/FTC, рекомендованными к включению в ПЖНВЛП с 2022 г. [12, 17].

Анализ нормативных правовых документов. Сфера обеспечения АРВП граждан РФ регулируется рядом законов и подзаконных актов. В соответствии с Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета осуществляется финансовое обеспечение закупки антивирусных ЛП для медицинского применения, включенных в ПЖНВЛП, для лечения лиц, инфицированных ВИЧ [18]. Обеспечение больных ЛП из средств федерального бюджета регулируется постановлением Правительства РФ №1512 и осуществляется Минздравом России (а с 2021 г. – специальным учреждением в составе Минздрава России, Федеральным центром планирования и организации лекарственного обеспечения граждан) путем централизованных закупок [19].

Помимо централизованных закупок Минздрава России субъекты РФ имеют возможность закупать АРВП из средств региональных бюджетов, в том числе по программе льготного лекарственного обеспечения, что регулируется постановлением Правительства №890 от 30.07.1994 [20] и включает обеспечение лекарствами отдельных категорий заболеваний и групп населения, среди которых ВИЧ-инфицированные, имеющие право на бесплатное получение всех ЛП; перечень региональной льготы утверждается территориальной программой государственных гарантий в объеме не менее ПЖНВЛП, за исключением ЛП, используемых исключительно в стационарных условиях. Также имеется возможность закупать препараты АРВП, не включенные в перечень по решению врачебных комиссий медицинских организаций по жизненным показаниям.

Анализ перечней РЛО и закупок препаратов исследуемых схем за счет средств региональных бюджетов показал, что препараты, включенные в ПЖНВЛП на 2021 г., – RPV/TDF/FTC, EVG/c/TAF/FTC, – включены в РЛО в 79 и 49 субъектах соответственно, а не включенные в ПЖНВЛП по состоянию на 2021 г. DOR/TDF/3TC и BIC/TAF/FTC – только в 2 и 1 субъекте соответственно. Очевидно, что именно отсутствие в перечне является существенным ограничением для закупок этих препаратов по региональной льготе.

Таблица 2. Минимальные и максимальные цены на новые препараты, не включенные в ПЖНВЛП на 2021 г., а также цена включенных RPV/TDF/FTC и EVG/c/TAF/FTC в закупках субъектов РФ 2021 г.

Table 2. Minimum and maximum prices for new drugs not included in the “List of Essential and Essential Medicines” for 2021, as well as the price of RPV/TDF/FTC and EVG/c/TAF/FTC included in purchases of constituent entities of the Russian Federation in 2021

МНН	Минимальная цена упаковки №30, руб.	Максимальная цена упаковки №30, руб.	Минимальная стоимость годового курса на 1 пациента, руб.	Максимальная стоимость годового курса на 1 пациента, руб.
BIC/TAF/FTC	28 000	36 161	340 655	439 959
DOR/TDF/3TC	24 750	26 625	301 125	323 938
EVG/c/TAF/FTC	15 728	18 873	191 357	229 622
RPV/TDF/FTC	19 355	31 658	235 480	385 170

Анализ закупок АРВП. По данным информационно-аналитического отчета Коалиции по готовности к лечению, в 2020 г. общая сумма затрат на все закупки АРВП в РФ составила 30,91 млрд руб., из которых 24,95 млрд руб. (80,7%) – это затраты Минздрава России в централизованных закупках. По сравнению с 2019 г. общая сумма затрат Минздрава России на АРВП увеличилась на 2,02 млрд руб. (+8,8% к 2019 г.), а общий бюджет вырос на 4,4 млрд руб. [21, 22].

На уровне субъектов РФ аукционы на закупку АРВП были найдены только в 61 регионе РФ (на 5 регионов больше, чем в 2019 г.). Аналогично предыдущему году, на региональные закупки в 2020 г. пришлось лишь 4% от общего числа курсов АРВП. При этом 72% от общей суммы закупок субъектов РФ приходится на три региона – Москву, Московскую область и Санкт-Петербург.

В 2020 г. большая часть всего бюджета на АРВП (21,02 млрд руб., 64,6%) была потрачена на закупку 5 препаратов, тех же, что и в 2019 г., среди них 1 ФКД – RPV (RPV/TDF/FTC). Всего на RPV/TDF/FTC в 2020 г. было потрачено 4,26 млрд руб. (13,78% от суммы всех закупок) что на 1,88 млрд руб. (+79,6%) больше относительно закупок 2019 г. [21, 22]. Централизованные закупки RPV/TDF/FTC Минздрава России составили 2,62 млрд руб. (10,5% от общей суммы контрактов). Как и в 2019 г., данная ФКД занимает 1-е место по затраченным средствам в субъектах РФ с суммой в 1,45 млрд руб. (38% от всех закупок АРВП субъектами РФ), что указывает на высокую потребность в данном препарате в регионах.

По сравнению с 2019 г. с 1,6 до 2,7% выросла доля пациентов, получающих полноценную схему в 1 таблетке с режимом приема 1 раз в день; 97,58% закупок этих схем приходилось на ФКД RPV/TDF/FTC, объем закупок которой значительно вырос (13 241 годовой курс, что на 80% больше, чем в 2019 г., – 7352 курса). В 2020 г. впервые закупались ФКД EVG/c/TAF/FTC, DOR/TDF/3TC и BIC/TAF/FTC – всего 311 годовых курсов на сумму 105,61 млн руб. Однако их доля в закупках всех ФКД «вся схема в 1 таблетке» составила всего 2,42% [21, 22].

Таблица 3. Цены в расчете на упаковку и стоимость курса терапии одного пациента в случае централизованных закупок (расчет по ценам ЖНВЛП)**Table 3. Prices per package and the cost of a course of therapy for one patient in the case of centralized purchases (calculation at prices "List of vital and essential drugs")**

ФКД (МНН)	Форма выпуска	Режим дозирования	Зарегистрированная цена упаковки, руб.	Цена упаковки с учетом налога на добавленную стоимость, руб.	Цена единицы (таблетки), руб.	Курс лечения (год), руб.
DOR*/TDF/3TC	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 245 мг + 300 мг, 30 шт.	1 таблетка 1 раз в сутки независимо от приема пищи	11 297,00	12 426,70	414,22	151 191,52
RPV/TDF/FTC	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг + 300 мг + 200 мг, 30 шт.	1 таблетка 1 раз в сутки вместе с пищей	23 983,19	26 381,51	879,38	320 975,03
EVG/c/TAF/FTC	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг + 150 мг + 10 мг + 200 мг, 30 шт.	1 таблетка 1 раз в сутки во время еды	14 300,00	15 730,00	524,33	191 381,67
BIC*/TAF/FTC	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 25 мг + 200 мг, 30 шт.	1 таблетка 1 раз в сутки независимо от приема пищи	14 300,00	15 730,00	524,33	191 381,67

*По состоянию на ноябрь 2021 г. ФКД DOR (DOR/TDF/3TC) и BIC (BIC/TAF/FTC) не имеют зарегистрированных цен; для них представлены цены, зафиксированные в протоколе комиссии по формированию перечней на включение в ПЖНВЛП от 22.04.2021 [11]. Цена RPV/TDF/FTC представлена для торгового наименования (ТН), обращающегося в настоящий момент на территории РФ.

Расчетное число пациентов, принимающих RPV/TDF/FTC, EVG/c/TAF/FTC, DOR/TDF/3TC и BIC/TAF/FTC в 2020 г., составило 13 241, 215, 92 и 4 соответственно. Суммы контрактов на закупку препаратов, не входящих в ПЖНВЛП, в 2020 г. в субъектах РФ составили 74,06, 29,96 и 1,58 млн руб. для EVG/c/TAF/FTC, DOR/TDF/3TC и BIC/TAF/FTC соответственно [22].

Изучение государственных закупок исследуемых ФКД выявило, что из новых ФКД в 2020 г. DOR/TDF/3TC был закуплен в 10, а в 2021 г. – в 11 субъектах РФ; BIC/TAF/FTC – в 1 и в 9 субъектах, а EVG/c/TAF/FTC – в 5, а после включения в перечень с 2021 г. – в 20 субъектах РФ соответственно, тогда как закупки RPV/TDF/FTC были осуществлены в 30 субъектах в 2020 г. и в 20 – в 2021 г.

В табл. 1 представлены цены препаратов, предельная цена на которые не была установлена и не регулировалась государством из-за отсутствия этих препаратов в ПЖНВЛП в 2020 г.

В ПЖНВЛП на 2021 г., помимо RPV/TDF/FTC, был включен только EVG/c/TAF/FTC, что позволило снизить его стоимость с 28 376 до 14 300 руб. за упаковку. Цены исследуемых ФКД в закупках субъектов РФ и расчет стоимости годового курса терапии в 2021 г.¹ представлены в табл. 2.

Таким образом, из новых ФКД, не включенных в ПЖНВЛП на 2020 г., самым дорогим препаратом в форме ФКД являлся BIC/TAF/FTC стоимостью 401,6 тыс. руб. на пациента в год, а самым доступным по цене – DOR/TDF/3TC, годового курса применения которого стоит 325,8 тыс. руб.; стоимость EVG/c/TAF/FTC составила 345,2 тыс. руб. за курс.

В 2021 г. после включения в ПЖНВЛП и регистрации цены у EVG (EVG/c/TAF/FTC) отмечается самая низкая стоимость курса – 191,4–229,6 тыс. руб. (в субъектах с минимальной и максимальной ценой закупки); из не включенных в перечень на 2021 г. ФКД самым дорогим оста-

ется BIC/TAF/FTC – 340,7–440,0 тыс. руб. по сравнению с 301,1–323,9 тыс. руб. на пациента в год для DOR/TDF/3TC.

Прогноз затрат при централизованных закупках на 2022 г. после расширения ПЖНВЛП. Расчет стоимости АРВТ для РФ в целом проводится с учетом цен из государственного реестра цен на препараты из ПЖНВЛП [10]. С учетом сведений о режиме дозирования и форме выпуска ЛП из инструкций по медицинскому применению [13] рассчитывалось требуемое количество каждого препарата для проведения АРВТ первого ряда по схемам с применением ФКД у особых групп взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших АРВТ, в расчете на год терапии (табл. 3).

Показано, что в случае централизованных закупок из средств федерального бюджета новые ФКД, состоящие из 2НИОТ + ННИОТ (DOR/TDF/3TC) и 2НИОТ + ингибитор интегразы (EVG/c/TAF/FTC, BIC/TAF/FTC), характеризуются значительно меньшими размерами стоимости курса терапии относительно RPV/TDF/FTC. Следует отметить, что наиболее доступная по цене комбинация DOR/TDF/3TC по сравнению с RPV/TDF/FTC (-52,9% в расчете на год терапии) при проведении непрямого сравнения показала сопоставимую клиническую эффективность, т.е. для пациентов может быть обеспечена терапия с меньшими затратами без потери в качестве лечения [23, 24].

Обсуждение

До 2020 г. возможности терапии особых групп пациентов с ВИЧ-инфекцией препаратами в форме ФКД были ограничены RPV/TDF/FTC. После включения EVG/c/TAF/FTC в ПЖНВЛП в 2021 г. и регистрации цены на него стоимость курса терапии снизилась на 44,56%, а доля в закупках субъектов РФ возросла. Показано, что дальнейшее расширение перечня за счет ФКД, рекомендованных для особых случаев АРВТ первого ряда (DOR/TDF/3TC и BIC/TAF/FTC),

¹Анализ закупок по состоянию на октябрь 2021 г.

позволит повысить доступность терапии и снизить расходы на нее. Анализ территориальных программ государственных гарантий и закупок ФКД продемонстрировал, что, несмотря на возможность обеспечения данными препаратами по каналу РЛО из средств региональных бюджетов, этот механизм реализовать сложно, так как даже включенные в ПЖНВЛП ФКД входят в региональные льготные перечни не во всех субъектах РФ, а там, где входят, размер средств регионального бюджета и особенности закупок ФКД, установленные контролирующими органами, не всегда позволяют полностью обеспечить потребность в ФКД.

Следует отметить, что более низкая стоимость новых включаемых в ПЖНВЛП ФКД не означает снижения качества терапии. Так, например, наименее затратный DOR/TDF/3ТС не уступает наиболее часто закупаемому, а после регистрации цен новых ФКД с 2022 г. и самому дорогостоящему RPV/TDF/FTC по показателям эффективности и безопасности и даже превосходит его, имея статистически значимо более низкую частоту развития резистентности. Кроме того, минимальные побочные эффекты по сравнению с другими ННИОТ, отсутствие ограничений по исходному уровню вирусной нагрузки и числу CD4+ клеток при применении ФКД DOR/TDF/3ТС в отличие от ФКД RPV/TDF/FTC [5, 7], а также меньшее количество лекарственных взаимодействий у пациентов, получающих терапию в связи с сопутствующей патологией, и возможность использования при нарушениях липидного и углеводного обмена, в отличие от EVG/c/TAF/FTC [7] потенциально расширяют возможность его применения. Однако оценка влияния данного преимущества выходит за рамки настоящей работы и требует проведения дальнейших исследований.

Согласно положениям Государственной стратегии РФ для увеличения охвата АРВТ лиц с ВИЧ-инфекцией необходимы: реализация комплекса мер по снижению цен на АРВП, совершенствование механизмов контроля ценообразования на АРВП; обновление схем лечения, позволяющих быстро подавлять вирусную нагрузку, снижать

риск развития резистентности и минимизировать нежелательные побочные эффекты терапии; совершенствование методов лечения ВИЧ-инфекции в сочетании с вирусными гепатитами В и С, туберкулезом, онкологическими заболеваниями, сердечно-сосудистой патологией в целях снижения смертности и увеличения продолжительности жизни лиц с ВИЧ-инфекцией [4]. Таким образом, появление новых эффективных ФКД, применяемых в особых случаях по принципу «вся схема в 1 таблетке 1 раз в сутки», направленных на максимальные удобство и приверженность к АРВТ, способствует расширению возможностей терапии ВИЧ-инфекции, а также увеличению доли фиксированных комбинаций в структуре потребления АРВП в РФ. Включение этих препаратов в ПЖНВЛП, а также их наличие в клинических рекомендациях и стандартах медицинской помощи позволяют обеспечивать ими пациентов за счет средств программы государственных гарантий и во многом способствуют реализации мер Государственной стратегии.

Заключение

Расширение ПЖНВЛП за счет включения новых эффективных и экономичных схем АРВТ в форме ФКД «вся схема в 1 таблетке 1 раз в сутки», регистрация предельных отпускных цен и, следовательно, появление возможности обеспечения ФКД за счет средств федерального бюджета повышают доступность терапии особых групп пациентов с ВИЧ, ранее не получавших АРВТ, а также позволяют сократить финансовую нагрузку на бюджет программ государственных гарантий и повысить охват пациентов лечением, что в конечном счете соответствует целям Государственной стратегии по противодействию распространению ВИЧ-инфекции в РФ.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Список сокращений

АРВП – антиретровирусный препарат
АРВТ – антиретровирусная терапия
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ЛП – лекарственный препарат
НИОТ – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ННИОТ – ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ПЖНВЛП – перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов
РЛО – региональное льготное обеспечение
ТН – торговое наименование
ФКД – фиксированная комбинация доз

3ТС – лавимудин
ВІС – биктегравир
С – кобицистат
DOR – доравирин
EFV – эфавиренз
EVG – элвитегравир
FTC – эмтрицитабин
RPV – рилпивирин
TAF – тенофовира алафенамид
TDF – тенофовир

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. HIV/AIDS surveillance in Europe. 2020. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/hiv-surveillance-report-2020.pdf>. Accessed: 16.10.2020
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06_s-podpisyu.pdf. Ссылка активна на 16.10.2021 [O sostoianii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchii naseleniia v Rossiiskoi Federatsii v 2020 godu. Gosudarstvennyi doklad. Moscow: Federal'naia sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiiia cheloveka, 2021. Available at: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06_s-podpisyu.pdf. Accessed: 16.10.2021 (in Russian)].
- Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2020 г.». Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со

- СПИДом ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Режим доступа: <http://www.hivruussia.info/wp-content/uploads/2021/03/VICH-infektsiya-v-Rossiiskoj-Federatsii-na-31.12.2020-.pdf>. Ссылка активна на 16.10.2021 [Spravka "VICH-infektsiia v Rossiiskoi Federatsii na 31 dekabria 2020 g.". Federal'nyi nauchno-metodicheskii tsentr po profilaktike i bor'be so SPIDom FBUN "TsNII epidemiologii" Rosпотребнадзора. Available at: <http://www.hivruussia.info/wp-content/uploads/2021/03/VICH-infektsiya-v-Rossiiskoj-Federatsii-na-31.12.2020-.pdf>. Accessed: 16.10.2021 (in Russian)].
- Распоряжение Правительства РФ от 21 декабря 2020 г. № 3468-р «О Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2030 г.». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400033496/#1000>. Ссылка активна на 02.11.2021 [Rasporiazhenie Pravitel'stva RF ot 21 dekabria 2020 g. № 3468-r "O Gosudarstvennoi strategii protivodeistviia rasprostraneniui VICH-infektsii v RF na period do 2030 g.". Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400033496/#1000>. Accessed: 02.11.2021 (in Russian)].

5. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых». ID: 79. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/79_1. Ссылка активна на 21.09.2021 [Klinicheskie rekomendatsii "VICH-infektsiia u vzroslykh". ID: 79. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/79_1. Accessed: 21.09.2021 (in Russian)].
6. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ. 2019. Режим доступа: <http://www.hivruussia.info/wp-content/uploads/2019/12/Rekomendatsii-po-lecheniyu-VICH-infektsii-i-svyazannyh-s-nej-zabolevaniykhimioprofilaktike-zarazheniya-VICH.pdf>. Ссылка активна на 17.12.2020 [Rekomendatsii po lecheniiu VICH-infektsii i svyazannykh s nei zabolevaniy, khimioprofilaktike zarazheniya VICH. 2019. Available at: <http://www.hivruussia.info/wp-content/uploads/2019/12/Rekomendatsii-po-lecheniyu-VICH-infektsii-i-svyazannyh-s-nej-zabolevaniykhimioprofilaktike-zarazheniya-VICH.pdf>. Accessed: 17.12.2020 (in Russian)].
7. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines version 11, October 2021. Available at: https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11_0oct2021.pdf. Accessed: 10.11.2021
8. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed: 17.10.2021
9. Официальный сайт единой информационной системы в сфере закупок. Режим доступа: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>. Ссылка активна на 29.10.2021 [Ofitsial'nyi sait edinoi informatsionnoi sistemy v sfere zakupok. Available at: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>. Accessed: 29.10.2021 (in Russian)].
10. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>. Ссылка активна на 24.09.2021 [Gosudarstvennyi reestr predel'nykh otpusknykh tsen proizvoditelei na lekarstvennyye preparaty, vkluchennyye v perechen' zhiznennno neobkhodimykh i vazhneishikh lekarstvennykh preparatov. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>. Accessed: 24.09.2021 (in Russian)].
11. Налоговый кодекс РФ. Статья 164. Налоговые ставки. Режим доступа: <http://nalogovykodeks.ru/statya-164.html>. Ссылка активна на 16.07.2021 [Nalogovyi kodeks RF. Stat'ia 164. Nalogovyye stavki. Available at: <http://nalogovykodeks.ru/statya-164.html>. Accessed: 16.07.2021 (in Russian)].
12. Протокол заседания комиссии Министерства здравоохранения РФ по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи от 22 апреля 2021 г. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/771/original/protokol_22.04.2021.pdf?1621011114. Ссылка активна на 17.10.2021 [Protokol Zasedaniia komissii Ministerstva zdravookhraneniia RF po formirovaniu perechnei lekarstvennykh preparatov dlia meditsinskogo primeneniia i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobkhodimykh dlia okazaniia meditsinskoi pomoshchi ot 22 apreliia 2021 g. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/771/original/protokol_22.04.2021.pdf?1621011114. Accessed: 17.10.2021 (in Russian)].
13. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Ссылка активна на 04.11.2021 [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Accessed: 04.11.2021 (in Russian)].
14. Федеральный фонд обязательного медицинского страхования. Система ОМС РФ. Территориальные фонды. Режим доступа: <http://www.ffoms.gov.ru/system-oms/territorial-funds/tsentralnyy-federalnyy-okrug/>. Ссылка активна на 28.10.2021 [Federal'nyi fond obiazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniia. Sistema OMS RF. Territorial'nye fondy. Available at: <http://www.ffoms.gov.ru/system-oms/territorial-funds/tsentralnyy-federalnyy-okrug/>. Accessed: 28.10.2021 (in Russian)].
15. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 ноября 2018 г. №799н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи взрослым при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (особые случаи антиретровирусной терапии первого ряда)». Режим доступа: [https://itpcru.org/2019/02/20/novye-standarty-pervichnoj-mediko-sanitarnoj-pomoshhi-vzroslym-pri-bolezni-vyzvannoj-virusom-immunodefitsita-cheloveka-\(VICH\)-\(osobyie-sluchai-antiretrovirusnoi-terapii-pervogo-riada\)](https://itpcru.org/2019/02/20/novye-standarty-pervichnoj-mediko-sanitarnoj-pomoshhi-vzroslym-pri-bolezni-vyzvannoj-virusom-immunodefitsita-cheloveka-(VICH)-(osobyie-sluchai-antiretrovirusnoi-terapii-pervogo-riada)). Ссылка активна на 30.10.2021 [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia RF ot 20 noiabria 2018 g. №799n "Ob utverzhenii standarta pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi vzroslym pri bolezni, vyzvannoi virusom immunodefitsita cheloveka (VICH) (osobyie sluchai antiretrovirusnoi terapii pervogo riada)". Available at: <https://itpcru.org/2019/02/20/novye-standarty-pervichnoj-mediko-sanitarnoj-pomoshhi-vzroslym-pri-bolezni-vyzvannoj-vich/>. Accessed: 30.10.2021 (in Russian)].
16. Проект приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при ВИЧ-инфекции (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)» (Проект). Режим доступа: <https://regulation.gov.ru/projects#npa=115026>. Ссылка активна на 02.11.2021 [Proekt prikaza Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii "Ob utverzhenii standarta meditsinskoi pomoshchi vzroslym pri VICH-infektsii (diagnostika, lechenie i dispansernoe nabludenie)"] (Proekt). Available at: <https://regulation.gov.ru/projects#npa=115026>. Accessed: 02.11.2021 (in Russian)].
17. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 №2406-р (ред. от 23.11.2020) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2021) [Rasporiashenie Pravitel'stva RF ot 12.10.2019 №2406-r (red. ot 23.11.2020) "Ob utverzhenii perechnia zhiznennno neobkhodimykh i vazhneishikh lekarstvennykh preparatov, a takzhe perechnei lekarstvennykh preparatov dlia meditsinskogo primeneniia i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobkhodimykh dlia okazaniia meditsinskoi pomoshchi" (s izm. i dop., vstup. v silu s 01.01.2021) (in Russian)].
18. Постановление Правительства РФ от 28.12.2020 №2299 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов» (в ред. Постановлений Правительства РФ от 11.03.2021 №354, от 18.06.2021 №927, от 28.08.2021 №1436) [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 28.12.2020 №2299 "O programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniia grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2021 god i na planovyi period 2022 i 2023 godov" (v red. Postanovlenii Pravitel'stva RF ot 11.03.2021 №354, ot 18.06.2021 №927, ot 28.08.2021 №1436) (in Russian)].
19. Постановление Правительства РФ от 28.12.2016 №1512 «Об утверждении Положения об организации обеспечения лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в том числе в сочетании с вирусами гепатитов В и С, антивиральными лекарственными препаратами для медицинского применения и Положения об организации обеспечения лиц, больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, антибактериальными и противотуберкулезными лекарственными препаратами для медицинского применения» [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 28.12.2016 №1512 "Ob utverzhenii Polozheniia ob organizatsii obespecheniia lits, infitsirovannykh virusom immunodefitsita cheloveka, v tom chisle v sochetanii s virusami gepatitov B i C, antivirysnymi lekarstvennymi preparatami dlia meditsinskogo primeneniia i Polozheniia ob organizatsii obespecheniia lits, bol'nykh tuberkulezom s mnozhestvennoi lekarstvennoi ustoiчивost'iu vozбудitelia, antibakterial'nymi i protivotuberkuleznyiimi lekarstvennymi preparatami dlia meditsinskogo primeneniia" (in Russian)].
20. Постановление Правительства РФ от 30.07.1994 №890 (ред. от 14.02.2002) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 30.07.1994 №890 (red. ot 14.02.2002) "O gosudarstvennoi podderzhke razvitiia meditsinskoi promyshlennosti i uluchsheniia obespecheniia naseleniia i uchrezhdenii zdravookhraneniia lekarstvennymi sredstvami i izdeliiami meditsinskogo naznacheniia" (in Russian)].
21. Коалиция по готовности к лечению. Анализ закупок АРВ-препаратов в Российской Федерации в 2019 году. Режим доступа: https://www.itpcru.org/wp-content/uploads/2020/04/itpcru-otchet-arv-preparaty-2019-28.04.20-final_prep.pdf. Ссылка активна на 12.10.2021 [Koalitsiia po gotovnosti k lecheniiu. Analiz zakupok ARV-preparatov v Rossiiskoi Federatsii v 2020 godu. Available at: https://www.itpcru.org/wp-content/uploads/2020/04/itpcru-otchet-arv-preparaty-2019-28.04.20-final_prep.pdf. Accessed: 12.10.2021 (in Russian)].
22. Коалиция по готовности к лечению. Анализ закупок АРВ-препаратов в Российской Федерации в 2020 году. Режим доступа: <https://www.itpcru.org/wp-content/uploads/2021/05/arvt-2020-final-28.05.21.pdf>. Ссылка активна на 12.10.2021 [Koalitsiia po gotovnosti k lecheniiu. Analiz zakupok ARV-preparatov v Rossiiskoi Federatsii v 2020 godu. Available at: <https://www.itpcru.org/wp-content/uploads/2021/05/arvt-2020-final-28.05.21.pdf>. Accessed: 12.10.2021 (in Russian)].
23. Derkach EV, Pyadushkina E, Rozenberg V, et al. PIN22 The NNRTI-Based Single-Tablet Regimens for the Antiretroviral Treatment of Naive Adults Living with HIV-1 in Russia-Cost-Minimization Analysis. *Value in Health*. 2020;23:S547. DOI:10.1016/j.jval.2020.08.863
24. Pyadushkina E, Derkach EV, Rozenberg V, et al. PIN63 The Fixed-Dose Combination of Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-Naive HIV-1 Infected Adults: Budget Impact Analysis. *Value in Health*. 2020;23:S555. DOI:10.1016/j.jval.2020.08.904

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Мутация гена рецептора фактора некроза опухоли *TNFRSF13B* у взрослого пациента с общей варибельной иммунной недостаточностью. Клиническое наблюдение

Ф.С. Свиридов^{✉1}, Н.А. Бодунова¹, А.М. Данишевич¹, М.М. Литвинова^{1,2}

¹ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Общая варибельная иммунная недостаточность (ОВИН) – один из видов первичных иммунодефицитов. ОВИН характеризуется широкой гетерогенностью клинических проявлений. Часто в основе возникновения ОВИН лежит генная альтерация. В статье представлен клинический случай пациента N 45 лет, на протяжении жизни страдающего от частых инфекционных заболеваний и в связи с чем обратившегося к иммунологу и врачу-генетику. Выявлено снижение иммуноглобулинов (Ig) классов А, М и G. При медико-генетическом консультировании у больного заподозрили первичный иммунодефицит. Дальнейшее генетическое обследование пациента методом массового параллельного секвенирования выявило вероятно-патогенный вариант chr17:16948978G>GT (с.204dupA, p.Leu69ThrfsX12, rs72553875) в гене *TNFRSF13B* в гомозиготном состоянии. По данным мировой литературы, мутации гена *TNFRSF13B* приводят к развитию ОВИН и характеризуются у одних больных изолированным снижением IgA, у других – дефицитом IgA, IgM и IgG. Семейный анамнез пациента отягощен онкологическими заболеваниями и иммуновоспалительным заболеванием кишечника (эрозивно-язвенный колит). Известно, что один из братьев пациента умер в возрасте 3 нед от токсоплазмоза, а другой так же, как и пробанд, страдает частыми инфекционными заболеваниями. Таким образом, выявили генетическую причину возникновения ОВИН. Показано, что гомозиготное носительство варианта с.204dupA гена *TNFRSF13B* характеризуется снижением всех 3 классов Ig. Проведение медико-генетического консультирования и применение современных молекулярно-генетических методов диагностики являются важным компонентом ведения пациентов с проявлениями иммунодефицита и позволяют уточнить диагноз, установить молекулярную причину заболевания и провести профилактику в семье обратившегося.

Ключевые слова: иммунодефицит неуточненный, общая варибельная иммунная недостаточность, особенности течения, генетическая диагностика, *TNFRSF13B*, rs72553875, с.204dupA

Для цитирования: Свиридов Ф.С., Бодунова Н.А., Данишевич А.М., Литвинова М.М. Мутация гена рецептора фактора некроза опухоли *TNFRSF13B* у взрослого пациента с общей варибельной иммунной недостаточностью. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021;93(12):1522–1527. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201176

CASE REPORT

TNFRSF13B gene mutation in adult patient with common variable immunodeficiency. Case report

Philipp S. Sviridov^{✉1}, Natalia A. Bodunova¹, Anastasiia M. Danishevich¹, Mariia M. Litvinova^{1,2}

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) is one form of the primary immunodeficiencies (PIDs). CVID is characterized by variable clinical manifestations. Genetic alteration is a cause of the disease in many cases. In the current paper we described Patient N of 45 years old, who have been suffering from frequent various infections and therefore attended an immunologist and clinical geneticist. Immunoglobulins (Ig) A, M, and G deficiency was found in the patient. As a result of medical genetic counselling primary immunodeficiency has been suggested as a diagnosis. Further molecular genetic testing using clinical exome sequencing (Next Generation Sequencing method) revealed a likely-pathogenic variant с.204dupA (p.Leu69ThrfsX12, rs72553875) of *TNFRSF13B* gene in the patient. The gene variant was found in homozygous state. According to the international medical literature and genomic databases *TNFRSF13B* gene mutations lead to the CVID development and in some patients are characterized by isolated IgA deficiency and in the other group of patients can lead to decrease of IgA, IgM, and IgG. The patient had a family history of cancer and autoimmune inflammatory bowel disease (erosive-ulcerative enterocolitis). Moreover, one sibling of the patient died at

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Свиридов Филипп Спартакович – науч. сотр. Центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(905)777-58-79; e-mail: philipp.sviridov96@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3767-9339

Бодунова Наталья Александровна – канд. мед. наук, зав. Центром персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-3119-7673

Данишевич Анастасия Михайловна – врач-генетик Центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-3573-8342

Литвинова Мария Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. медицинской генетики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач-генетик Центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-1863-3768

✉ Philipp S. Sviridov. E-mail: philipp.sviridov96@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3767-9339

Natalia A. Bodunova. ORCID: 0000-0002-3119-7673

Anastasiia M. Danishevich. ORCID: 0000-0002-3573-8342

Mariia M. Litvinova. ORCID: 0000-0002-1863-3768

the age of 3 weeks from complications of toxoplasmosis infection. The other sibling of 51 years old have been also suffering from recurrent infectious diseases. Thus, the genetic cause of the disease was identified in the proband. It has been shown that homozygosity for variant c.204dupA of *TNFRSF13B* gene is characterized by the deficiency of all three classes of Ig. Medical genetic counselling and modern molecular genetic methods application is an important step in management of people with signs of immunodeficiency. Such approach helps to make a diagnosis to the patient, to find an exact molecular reason of the condition, to use effective treatment, and to perform preventive measures in patient's family.

Keywords: unspecified immunodeficiency, common variable immunodeficiency, clinical course, genetic testing, *TNFRSF13B*, rs72553875, c.204dupA

For citation: Sviridov PS, Bodunova NA, Danishevich AM, Litvinova MM. *TNFRSF13B* gene mutation in adult patient with common variable immunodeficiency. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1522–1527. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201176

Введение

Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) является наиболее распространенной нозологической единицей из группы первичных иммунодефицитов (ПИД) [1]. Среди населения России распространенность ПИД составляет 1,3:100 тыс. лиц. ПИД диагностируются преимущественно в раннем детском возрасте [2]. Клинические признаки ПИД разнообразны, для них характерны не только тяжело протекающие острые или часто рецидивирующие хронические инфекционные заболевания, но и повышенный риск развития:

- аутоиммунных процессов (иммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Фишера–Эванса и др.);
- патологической лимфопрлиферации (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы);
- злокачественных новообразований (рак легких, рак желудка и др.) [1, 3–6].

ОВИН является наиболее частой формой ПИД и составляет 30–70% от всех случаев [1]. Данная патология одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин [3] и в большинстве случаев диагностируется в раннем детском возрасте [2]. Заболеваемость ОВИН варьирует от 1:10 тыс. до 1:50 тыс. среди европейского и североамериканского населения, что может быть обусловлено недостаточной информированностью врачей общей практики о данной патологии [5]. С точки зрения генетических основ развития патологии для ОВИН характерна выраженная генетическая гетерогенность [7, 8].

Наиболее частыми причинами развития ОВИН являются изменения в генах *PIK3CD*, *LRBA* и *CTLA4*, мутации в которых встречаются примерно в 60% случаев ОВИН. Также в настоящее время известны другие гены, вовлеченные в молекулярный патогенез заболевания. Наиболее частые генетические причины ОВИН приведены в табл. 1 [7].

Однако далеко не все генетические формы ОВИН известны в настоящее время. В частности, в мировой литературе упоминаются гены-модификаторы, генетический вклад которых до конца не установлен: *TNFRSF13B* (*TAC1*), *TNFRSF13C* (*BAFF-R*), *MSH5*, *MSH2*, *MLH1*, *RAD50*, *FCGR2A*, *HLA-DQ/DR*, *ORC4L*, *CLEC16A* и др. [7].

Описание клинического случая

Пациент N 1974 года рождения (47 лет) от 3-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза, 3 срочных физиологических родов. На протяжении жизни страдает от частых (более 4 раз в год) инфекционных заболеваний преимущественно дыхательной системы и ЛОР-органов. Впервые заболел инфекционным заболеванием в возрасте 3 нед, диагноз – «стафилококковая пневмония». В возрасте 1 года перенес коклюш. Начиная с 5 лет – частые ангины, хронический тонзиллит, дважды выполнена тонзиллэктомия. В возрасте 8 лет диагностирован паротит, осложнившийся серозным менингитом, нижним парапарезом и миокарди-

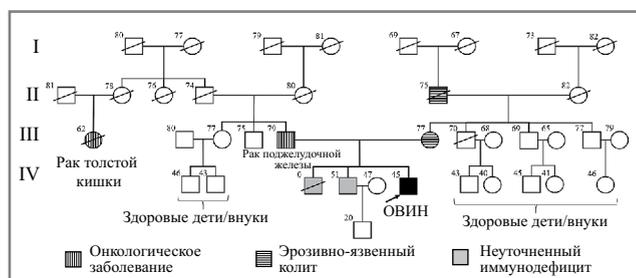


Рис. 1. Родословная пациента с ОВИН.

Fig. 1. Pedigree of the patient with common variable immunodeficiency (CVID).

том. В 23 года установлен диагноз «хронический простатит». В 25 и 27 лет – бронхит стафилококковой этиологии. В 38 лет диагностировано обострение хронического простатита. В 42 года перенесена острая респираторная вирусная инфекция. В 43 года – двусторонняя очаговая атипичная пневмония, в 44 – отит, синусит. В том же году самостоятельно обратился к врачу-иммунологу для консультации по поводу частых инфекционных заболеваний. В ходе обследования выявлено снижение иммуноглобулина (IgM – 0,31 г/л (норма 0,40–2,30 г/л), IgA – 0,48 г/л (норма 0,70–4,00 г/л) и IgG – 4,47 г/л (норма 7,00–16,00 г/л). В последующем при динамическом обследовании пациента продолжал проявляться дефицит Ig классов А, М и G. Также, по данным лабораторного исследования, обнаружено наличие у больного вируса Эпштейна–Барр (вирус герпеса человека 4-го типа) – $1,2 \times 10^2$ копий ДНК/ 10^5 эпителиальных клеток. Выполнили эзофагогастроуденоскопию с взятием биопсийного материала: выявлены хронический поверхностный гастрит, присутствие *Helicobacter pylori*. При проведении магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости и малого таза выявили признаки хронического простатита. Печень, селезенка и другие органы без особенностей.

Для проведения уточняющей диагностики пациент обратился за медико-генетической консультацией в Центр персонализированной медицины ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова». В ходе сбора семейного анамнеза выяснено, что брак у родителей некровнородственный, один из братьев пробанда умер в возрасте 3 нед от осложнившейся токсоплазмозной инфекции, другой – страдает от частых инфекционных заболеваний. Наследственность больного отягощена онкологической патологией и иммуновоспалительным заболеванием кишечника (эрозивно-язвенный колит); рис. 1.

В связи с выраженной гетерогенностью генетических причин ПИД принято решение о проведении пациенту секвенирования клинического экзема. Метод исследования – высокопроизводительное секвенирование (New Generation Sequencing – NGS). В результате проведенного анализа выявили вариант chr17:16948978G>GT (c.204dupA, p.Leu69ThrfsX12, rs72553875) в 3-м экзоне гена *TNFRSF13B* в гомозиготном состоянии.

Таблица 1. Наиболее частые генетические причины ОВИН

Table 1. The most frequent genetic causes of CVID

Ген	Продукт гена	Частота мутаций гена, %
<i>PIK3CD</i>	δ-Изоформа фермента фосфоинозитид-3-киназы (P110δ)	26,8
<i>LRBA</i>	Липополисахаридреагирующий и бежевоподобный якорный белок (LPS-responsive, beige-like anchor protein)	26,7
<i>CTLA4</i>	Цитотоксический Т-лимфоцитассоциированный белок 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), также известный как CD152	6,5
<i>NFKB2</i>	Субъединица p52 – белок из семейства NF-κB/Rel класса I, одна из субъединиц фактора транскрипции NF-κB	5,4
<i>PIK3R1</i>	Фермент – α-регуляторная субъединица фосфатидилинозитол-3-киназы	4,9
<i>TNFRSF7</i>	Белок CD27 – член надсемейства рецепторов ФНО	4,8
<i>ICOS</i>	CD278 – индуцируемый костимулятор Т-лимфоцитов, рецептор надсемейства CD28	3,7
<i>CD19</i>	В-лимфоцитарный антиген CD19 – белок, корецептор, расположенный на поверхности В-лимфоцитов	3,7
<i>IL21R</i>	Рецептор интерлейкина-21 – цитокиновый рецептор 1-го типа	3,2
<i>IKZF1</i>	ДНК-связывающий белок Икарос (IKAROS), известный также как белок цинкового пальца 1 семейства Икарос (DNA-binding protein Ikaros, Ikaros family zinc finger protein 1)	3,2
<i>PRKCD</i>	Протеинкиназа С типа дельта (PKC-δ) – фермент, член семейства серин- и треонинспецифичных протеинкиназ	2,1
<i>PLCG2</i>	1-фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-фосфодиэстераза γ-2 – фермент, член семейства фосфолипаз С	2,1
<i>NFKB1</i>	NFKB1 или субъединица p50 – Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1 (p105), белок из семейства NF-κB/Rel класса I, одна из субъединиц фактора транскрипции NF-κB	1,6
<i>CR2</i>	Рецептор комплемента 2-го типа: CR2, CD21; complement component (3d/Epstein Barr virus) receptor 2; CR2 – белок, участвующий в системе комплемента	1,2
<i>VAV1</i>	Белок VAV1 – член Dbl-семейства факторов обмена нуклеотидов гуанина	0,6
<i>RAC2</i>	Ras-related C3 botulinum toxin substrate 2 – цитозольный белок, Rho ГТФаза из суперсемейства ГТФаз, относится к «малым» G-белкам	0,5
<i>BLK</i>	Или тирозинкиназа BLK (B lymphoid tyrosine kinase) – нерецепторная тирозинкиназа семейства Src, играющая роль во внутриклеточной передаче сигнала и дифференцировке В-лимфоцитов	0,5
<i>IRF2BP2</i>	Белок 2, связывающий регуляторный фактор интерферона-2 (Interferon regulatory factor 2 binding protein 2)	0,5
<i>TNFSF12</i>	TWEAK – член 12-го суперсемейства лигандов ФНО, также известный как связанный с TNF слабый индуктор апоптоза (TNF-related weak inducer of apoptosis, TWEAK)	0,5
<i>CD81</i>	Мембранный белок из надсемейства тетраспанинов	0,5
<i>MS4A1</i>	CD20 или В-лимфоцитарный антиген CD20 – белок, корецептор, расположенный на поверхности В-лимфоцитов	0,5
<i>IL21</i>	Белок-цитокин, осуществляющий регуляцию иммунных клеток, в том числе NK-клеток и цитотоксических Т-клеток	0,5

Примечание: ГТФ – гуанозинтрифосфат.

Данный вариант описан в мировых базах данных, в популяции Европы встречается с частотой 0,04% (GnomAD); 0,06% (ExAc) и приводит к сдвигу рамки считывания белка продукта в положении 69. Согласно базе данных «Менделевское наследование у человека» (OMIM, <https://www.omim.org/>), мутации в гене *TNFRSF13B* являются причиной возникновения иммунодефицитных состояний [9]. К ним относится общий вариабельный иммунодефицит (OMIM

240500), выражающийся в пониженном содержании IgG, IgM и IgA в сыворотке крови, а также селективный дефицит IgA (OMIM 609529) [10]. Данные заболевания иммунной системы наследуются по аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному типу [11]. Выявленный вариант гена описан у пациентов со снижением всех 3 классов Ig (IgA, IgM и IgG) [10, 12]. Согласно базе данных ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) этот вариант опи-

сан как вероятно-патогенный, в то время как агрегатор генетической информации VarSome (<https://varsome.com/>) присваивает ему патогенный статус. Также ряд программ, оценивающих влияние генного варианта на функции белка-продукта гена *TNFRSF13B*, предполагает его патогенный эффект. Учитывая фенотип пациента, предположительное воздействие варианта на функциональность белка-продукта и отягощение семейного анамнеза аналогичными состояниями, сделан вывод о том, что вариант chr17:16948978G>GT (с.204dupA, p.Leu69ThrfsX12, rs72553875) гена *TNFRSF13B* является причиной ОВИН в семье пробанда.

В результате проведенного молекулярно-генетического исследования больному установлен диагноз общего переменного иммунодефицита (Международная классификация болезней 10-го пересмотра – D83.0), обусловленный мутацией в гене *TNFRSF13B*.

Обсуждение

Наличие частых инфекционных заболеваний у пациента является одним из критериев диагностики иммунодефицитных состояний. Так, согласно диагностическим критериям Европейского (European Society for Immunodeficiencies – ESID) и Панамериканского (Pan-American Group for Immunodeficiencies – PAGID) сообществ ПИД, заподозрить иммунодефицитное состояние (в том числе и ОВИН) у человека следует при повышенной предрасположенности к инфекционным заболеваниям, снижении IgA, IgM и IgG, а также при смерти родственников в раннем возрасте из-за инфекционных заболеваний или при выявлении у них ПИД [13, 14]. Стоит отметить, что ПИД довольно редко встречаются во врачебной практике, в связи с чем их не всегда включают в список дифференциальной диагностики. Приведенный в настоящей статье клинический пример хорошо демонстрирует трудность выявления причины заболевания – окончательный диагноз установлен лишь в возрасте 45 лет на основании данных, полученных в результате молекулярно-генетической диагностики.

В приведенном клиническом примере пациент с признаками иммунодефицита, снижением уровня IgA, IgG, IgM и отягощением семейного анамнеза случаями иммунодефицита у двух сибсов, онкологическими и иммуновоспалительными заболеваниями у других родственников 1 и 2-й степени родства оказался гомозиготным носителем генного варианта chr17:16948978G>GT (с.204dupA, p.Leu69ThrfsX12, rs72553875) гена *TNFRSF13B*.

Ген *TNFRSF13B*, находящийся на коротком плече хромосомы 17 (17p11.2), кодирует белок TAC1 (также известный как *TNFRSF13B*). Данный белок (transmembrane activator and CAML interactor – TAC1) относится к лимфоцит-специфическим рецепторам надсемейства факторов некроза опухоли – ФНО (tumor necrosis factor – TNF), находится на поверхности В-клеток и распознает 3 лиганда: CAML, а также APRIL и BAFF, которые опосредуют активацию некоторых факторов транскрипции, включая NFAT, AP-1 и NF-κB [9, 15]. Таким образом, белок, экспрессия которого регулируется геном *TNFRSF13B*, опосредует целый ряд важных иммунологических реакций организма.

При наличии патогенных вариантов (в гомозиготной, гетерозиготной или компаунд-гетерозиготной форме) в гене *TNFRSF13B* нарушается экспрессия белка TAC1, что приводит к развитию общей ОВИН либо к селективному дефициту IgA. Эти заболевания являются наследственными и могут передаваться как по аутосомно-доминантному, так и аутосомно-рецессивному типу [11].

В мировой литературе описаны случаи носительства выявленного у описываемого нами больного генного варианта [10, 12, 16]. Однако в ходе анализа литературы и геномных баз данных нам не встретилось описаний пациентов, являющихся гомозиготными носителями с.204dupA (p.Leu69ThrfsX12) гена *TNFRSF13B*. Упоминаются лишь случаи либо гетерозиготного носительства этого варианта среди больных с ОВИН, либо приводятся примеры сочетания у пациентов варианта с.204dupA (p.Leu69ThrfsX12) с другими мутациями того же гена (так называемая компаундная гетерозиготность) [10, 12, 16]. В частности, в работе F. Pulvirenti и соавт. приводится пример больного 69 лет, в генотипе которого вариант с.204dupA (p.Leu69ThrfsX12) сочетается с вариантом с.215G>A (p.Arg72His). У этого пациента состояние иммунодефицита осложнилось развитием вялотекущей В-клеточной неходжкинской лимфомы [10]. Кроме того, в той же работе продемонстрирована связь между наличием в гене *TNFRSF13B* мутаций в гетерозиготной форме и высокой вероятностью развития аутоиммунных заболеваний у больных. Так, частота заболеваний этой группы у носителей мутаций гена *TNFRSF13B* составила 61,5% случаев, что значительно превышало аналогичный показатель среди людей с генотипом дикого типа (23%; $p=0,005$). По данным авторов, наиболее частой патологией оказалась аутоиммунная тромбоцитопения [10].

Выявленный у описываемого в нашем сообщении пациента вариант гена *TNFRSF13B* – chr17:16948978G>GT (с.204dupA, p.Leu69ThrfsX12, rs72553875) расценен как вероятно-патогенный/патогенный, так как представляет собой однонуклеотидную дупликацию и приводит к сдвигу рамки считывания белка-продукта на уровне 69-й аминокислоты с образованием преждевременного «стоп-кодона». Учитывая длину белковой последовательности продукта гена *TNFRSF13B*, которая составляет 293 аминокислоты, при данном типе повреждения можно предполагать существенное угнетение функции *TNFRSF13B*. Кроме того, данный вариант является редким на уровне популяции мира и находится в консервативной области гена.

Таким образом, применение современных молекулярно-генетических методов диагностики позволяет выявить точную генетическую причину развития первичных форм иммунодефицита. Однако, учитывая выраженную генетическую гетерогенность причин ПИД, дифференцировать различные формы ПИД друг от друга на основании только фенотипических данных крайне затруднительно. Безусловно, когда у больного присутствует симптомокомплекс, характерный для определенного наследственного заболевания, имеет смысл начать диагностику с менее затратного генетического обследования в виде поиска мутаций в конкретном гене, ответственном за заболевание (например, синдром Блума и др.). Однако при отсутствии выраженных специфических признаков конкретной формы ПИД целесообразно прибегать к применению более широких генетических диагностических подходов в виде анализа генов-таргетных генных панелей, секвенирования клинического экзона, полного экзона или генома.

В описываемом нами случае патогенный вариант гена *TNFRSF13B* выявили у пациента во взрослом возрасте, что является неблагоприятным фактором при таком диагнозе. При обнаружении данного дефекта иммунной системы, на основании клинических рекомендаций, принятых в России и за рубежом [17–20], рекомендуется проведение заместительной внутривенной терапии нормальными Ig человека в режиме насыщения (обычно 0,4–0,6 г/кг) до достижения целевого претрансфузионного

уровня (уровень IgG не ниже 6–8 г/л) с дальнейшим переходом на поддерживающую терапию внутривенными Ig. Дозировка поддерживающей терапии рассчитывается индивидуально для каждого пациента, исходя из наличия сопутствующих патологий, инфекционных процессов и метаболических особенностей. При необходимости возможна вакцинация неживыми вакцинами. Применение живых вакцин запрещено [17, 18].

На основании проведенной медико-генетической консультации в Центре персонализированной медицины ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» пациенту даны следующие рекомендации:

- Консультация иммунолога – 1 раз в год.
- Профилактика и своевременная терапия инфекционных заболеваний, санация очагов хронической инфекции.
- Раннее выявление неинфекционных проявлений иммунодефицита: клинический анализ крови – 1 раз в год; исследование содержания в крови тиреотропного гормона, антител к тиреоглобулину, антител к тиреопероксидазе; ультразвуковое исследование щитовидной железы, органов брюшной полости и забрюшинного пространства – 1 раз в год; гастроскопия – 1 раз в 4–5 лет; колоноскопия – 1 раз в 5 лет; консультации гастроэнтеролога, эндокринолога, ревматолога – 1 раз в год; консультация гематолога при отклонениях в клиническом анализе крови (анемия, тромбоцитопения).
- Медико-генетическое консультирование родственников 1 и 2-й степени родства.
- Повторная консультация врача-генетика при планировании деторождения.

Заключение

ПИД относятся к группе орфанных заболеваний. Однако, несмотря на невысокую распространенность, их следует включать в перечень патологий при проведении дифференциальной диагностики у лиц с частыми инфекционными заболеваниями или больных с тяжело протекающими инфекционными процессами. Установление диагноза ПИД является ключевым моментом на пути к успешному оказанию помощи таким больным. При подозрении на наличие иммунодефицита следует тщательно проанализировать не только результаты лабораторных, инструментальных методов обследования и анамнез пациента, но и собрать дополнительную информацию о состоянии здоровья ближайших родственников больного. Как показано в приведенном клиническом случае, это нередко позволяет сразу заподозрить наследственную форму заболевания. В семейном анамнезе пациента следует также обращать внимание на наличие онкологических и аутоиммунных заболеваний у родственников 1 и 2-й степени родства, так как эти заболевания часто сопровождаются первичными иммунодефицитными состояниями. Проведение молекулярно-генетического исследования может помочь в установлении точной причины заболевания, разработке правильной тактики ведения больного и профилактике заболевания в семье пациента.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Список сокращений

ОВИН – общая переменная иммунная недостаточность
ПИД – первичный иммунодефицит

ФНО – фактор некроза опухоли
Ig – иммуноглобулины

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, et al. Common Variable Immunodeficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Classification, and Management. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):14-34. DOI:10.18176/jiaci.0388
2. Mukhina AA, Kuzmenko NB, Rodina YA, et al. Primary Immunodeficiencies in Russia: Data From the National Registry. *Front Immunol*. 2020;11:1491. DOI:10.3389/fimmu.2020.01491
3. Abbott JK, Gelfand EW. Common Variable Immunodeficiency: Diagnosis, Management, and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(4):637-58. DOI:10.1016/j.iac.2015.07.009
4. Ruschel PMA, Vaqar S. Common Variable Immunodeficiency. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54978/>. Accessed: 15.02.2021.
5. Patuzzo G, Barbieri A, Tinazzi E, et al. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmun Rev*. 2016;15(9):877-82. DOI:10.1016/j.autrev.2016.07.011
6. Крумс Л.М., Парфенов А.И., Гудкова Р.Б., и др. Роль тонкой кишки в патогенезе общей переменной иммунной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2018;90(2):43-6 [Krumms LM, Parfenov AI, Gudkova RB, et al. The role of small intestine in pathogenesis of common variable immune deficiency. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(2):43-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890243-46
7. Bogaert DJ, Dullaers M, Lambrecht BN, et al. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet*. 2016;53(9):575-90. DOI:10.1136/jmedgenet-2015-103690
8. Шабашова Н.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Фролова Е.В. Общая переменная иммунная недостаточность у взрослых. *Терапевтический архив*. 2016;88(11):94-8 [Shabashova NV, Filippova LV, Uchevatkina AE, Frolova EV. Common variable immunodeficiency in adults. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(11):94-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2016881194-98
9. Salzer U, Chapel HM, Webster AD, et al. Mutations in *TNFRSF13B* encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet*. 2005;37(8):820-8. DOI:10.1038/ng1600
10. Pulvirenti F, Zuntini R, Milito C, et al. Clinical Associations of Biallelic and Monoallelic *TNFRSF13B* Variants in Italian Primary Antibody Deficiency Syndromes. *J Immunol Res*. 2016;2016:8390356. DOI:10.1155/2016/8390356
11. Salzer U, Bacchelli C, Buckridge S, et al. Relevance of biallelic versus monoallelic *TNFRSF13B* mutations in distinguishing disease-causing from risk-increasing *TNFRSF13B* variants in antibody deficiency syndromes. *Blood*. 2009;113(9):1967-76. DOI:10.1182/blood-2008-02-141937
12. Freiburger T, Ravčuková B, Grodecká L, et al. Sequence variants of the *TNFRSF13B* gene in Czech CVID and IgAD patients in the context of other populations. *Hum Immunol*. 2012;73(11):1147-54. DOI:10.1016/j.humimm.2012.07.342
13. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol*. 1999;93(3):190-7. DOI:10.1006/clim.1999.4799

14. ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. European Society for Immunodeficiencies (ESID), 2019. Available at: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>. Accessed: 15.02.2021.
15. Wu Y, Bressette D, Carrell JA, et al. Tumor necrosis factor (TNF) receptor superfamily member TACI is a high affinity receptor for TNF family members APRIL and BLyS. *J Biol Chem*. 2000;275(45):35478-85. DOI:10.1074/jbc.M005224200
16. Speletas M, Salzer U, Florou Z, et al. Heterozygous alterations of *TNFRSF13B/TACI* in tonsillar hypertrophy and sarcoidosis. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:532437. DOI:10.1155/2013/53243
17. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):38-59. DOI:10.1016/j.jaip.2015.07.025
18. Первичные иммунодефициты преимущественно с недостаточностью антител. Клинические рекомендации. ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии»» ФМБА России, 2018. Режим доступа: <http://nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/pid.pdf>. Ссылка активна на 19.03.2021 [Primary immunodeficiencies, predominantly with antibody deficiencies. Clinical guidelines. National Research Center – Institute of Immunology, 2018. Available at: <http://nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/pid.pdf>. Accessed: 19.03.2021 (in Russian)].
19. Deryabina SS, Lagutina OV, Tuzankina IA, et al. Molecular diagnostics of primary immunodeficiencies in Sverdlovsk region. *Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(6):1163-72. DOI:10.15789/1563-0625-2016-6-583-588
20. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1186-205.e2078. DOI:10.1016/j.jaci.2015.04.049

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Терапия при хронической мигрени: междисциплинарный подход. Клиническое наблюдение

В.А. Головачева[✉], А.А. Головачева, В.А. Парфенов

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

Аннотация

Представлено клиническое наблюдение за пациенткой с хронической мигренью и коморбидными расстройствами – хронической инсомнией и паническим расстройством. Показано влияние тревоги, инсомнии, избыточного приема обезболивающих препаратов на хронизацию мигрени. Для лечения была составлена междисциплинарная программа, включавшая образовательные беседы, дезинтоксикационную терапию, когнитивно-поведенческую терапию и фармакотерапию. С помощью когнитивно-поведенческой терапии удалось изменить ошибочные представления пациентки о своем состоянии, обучить ее эффективным навыкам преодоления боли, инсомнии и тревоги. На фоне проводимого лечения уже через 3 мес наблюдались трансформация мигрени из хронической в эпизодическую, улучшение сна, эмоционального состояния и функциональной активности в течение дня. Наблюдение пациентки в течение 12 мес показало стойкий положительный эффект лечения в отношении головной боли, сна и эмоционального состояния.

Ключевые слова: хроническая мигрень, инсомния, когнитивно-поведенческая терапия, лечение

Для цитирования: Головачева В.А., Головачева А.А., Парфенов В.А. Терапия при хронической мигрени: междисциплинарный подход. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021;93(12):1528–1532. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201247

CASE REPORT

Chronic migraine treatment: multidisciplinary approach. Case report

Veronika A. Golovacheva[✉], Anzhelika A. Golovacheva, Vladimir A. Parfenov

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

Abstract

We described clinical case of chronic migraine and such comorbid disorders as insomnia and panic disorder. The influence of anxiety, insomnia, painkillers overuse on the chronicity of migraine has been shown. Multidisciplinary program was made for treatment of patient with chronic migraine, insomnia and panic disorder. Multidisciplinary program included education, detoxification therapy, cognitive-behavioral therapy and pharmacotherapy. Patient's mistaken ideas about disorders was changed by using of cognitive-behavioral therapy. Also techniques of cognitive-behavioral therapy were needed for education of patient about effective skills to overcome pain, insomnia and anxiety. The transformation of migraine from chronic to episodic, improved sleep, improved emotional state and functional activity were noted after 3 months of treatment. Follow-up of the patient for 12 months showed long lasting positive effect of treatment for chronic migraine, insomnia and panic disorder.

Keywords: chronic migraine, insomnia, cognitive-behavioral therapy, treatment

For citation: Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Chronic migraine treatment: multidisciplinary approach. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021;93(12):1528–1532. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201247

Введение

Хроническая мигрень (ХМ) – это первичная головная боль, которая развивается из эпизодической мигрени и характеризуется наличием головной боли ≥ 15 дней в месяц в течение >3 мес, при этом головная боль, клинически соответствующая приступам мигрени, возникают не менее 8 дней в месяц [1]. Распространенность ХМ в России выше, чем в других странах: она охватывает 6,8% населения [2]. При ХМ чаще, чем в общей популяции, встречаются инсомния [3–5] и психические расстройства [6], которые затрудняют диагностику и лечение. Эффективные методы лечения ХМ продолжают обсуждаться [7].

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) доказала свою эффективность в лечении хронической инсомнии (ХИ) [8, 9], тревожных расстройств [10], депрессии [11],

хронической боли в спине [12]. Проводятся исследования по эффективности КПТ при ХМ [13–20].

Приводим наблюдение междисциплинарного ведения пациентки, страдавшей ХМ, лекарственно-индуцированной головной болью (ЛИГБ), ХИ и тревожным расстройством.

Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 36 лет, обратилась в Клинику нервных болезней (КНБ) им. А.Я. Коженикова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» с жалобами на ежедневную головную боль, нарушение сна, тревожность.

Эпизодическая головная боль (1–2 приступа в 1–3 мес) наблюдается с 11 лет. Когда пациентке было 33 года, у ее мамы произошел ишемический инсульт. После данного

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Головачева Вероника Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; Тел.: +7(499)248-63-00; e-mail: xoho.veronicka@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2752-4109

Головачева Анжелика Александровна – клин. ординатор каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-2845-7323

Парфенов Владимир Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-1992-7960

[✉]Veronika A. Golovacheva. ORCID: 0000-0002-2752-4109

Anzhelika A. Golovacheva. ORCID: 0000-0002-2845-7323

Vladimir A. Parfenov. ORCID: 0000-0002-1992-7960

Таблица 1. Динамика состояния пациентки на фоне лечения в течение 12 мес**Table 1. Dynamics of the patient's condition during treatment during 12 months**

Клинико-психологические параметры	До лечения	3-й месяц наблюдения	6-й месяц наблюдения	12-й месяц наблюдения
Количество дней с головной болью в месяц	30	13	4	2
Количество дней с мигренью в месяц	12	5	2	2
Снижение частоты головной боли в месяц	–	57%*	87%*	93%*
Частота приема обезболивающих препаратов, дни	20	5	2	2
Уровень катастрофизации боли по Шкале катастрофизации боли, баллы	39	5	2	0
Уровень тревоги по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, баллы	14	6	2	0
Уровень депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, баллы	8	4	0	0
Влияние мигрени на повседневную активность по Шкале дезадаптации, связанной с мигренью, баллы	165	10	4	0
Степень тяжести инсомнии по Индексу тяжести инсомнии, баллы	21	6	0	0

*Клинически значимое уменьшение частоты головной боли в месяц в сравнении с исходной частотой (до лечения).

стрессового события у пациентки нарушился сон. Через 3–4 мес появились эпизоды ощущения сердцебиения, нехватки воздуха и тревоги. Постепенно участились головные боли, с 35 лет они стали ежедневными.

В течение 3 лет пациентка не удовлетворена своим сном, при этом у нее есть возможность уделять сну достаточное количество времени и подходящие условия для сна. Проблемы со сном наблюдаются 4–5 дней в неделю. Продолжительность засыпания составляет 1–1,5 ч. Ночной сон практически всегда «поверхностный», чуткий. Пациентка просыпается в 6:00, не чувствует себя отдохнувшей, поэтому «долеживает» в кровати до 9:00. В течение дня чувствует себя «разбитой, уставшей», тревожна, раздражительна, плаксива. Последние 6 мес пациентку беспокоит забывчивость, есть страх развития деменции. Иногда пациентка старается поспать 1–2 ч днем, чтобы «компенсировать» предыдущую бессонную ночь. Однако данные действия не приносят улучшения состояния.

В связи с появлением вышеописанных эпизодов ощущения сердцебиения, нехватки воздуха и тревоги пациентка обращалась к кардиологу и эндокринологу – патологии не выявлено. Однако пациентка продолжала беспокоиться о развитии сердечно-сосудистой патологии.

В течение последнего года головные боли ежедневные. Наблюдается два вида головной боли. Первый возникает у пациентки с подросткового возраста и соответствует клинической картине мигрени. До 33 лет приступы мигрени купировались ибупрофеном или другими комбинированными анальгетиками. С 33 лет, на фоне нарушения сна и тревожности, приступы мигрени стали учащаться и в последний год возникают 10–12 дней в месяц. В течение последних 4 мес обезболивающие препараты перестали купировать данную головную боль, теперь они только снижают ее интенсивность. При учащении приступов вышеописанной головной боли и увеличении приема обезболивающих препаратов появился второй вид головной боли. Данные головные боли легкой или умеренной интенсивности, давящие, двусторонние, диффузные, иногда сопровождаются тошнотой и не купируются обезболивающими препаратами.

С учащением головных болей после 33 лет увеличивалась и частота приема обезболивающих препаратов. На

протяжении 1,5 года пациентка принимает безрецептурные обезболивающие препараты от 10 до 20 дней в месяц.

Пациентка обращалась к неврологам, ей назначались магнитно-резонансная томография (МРТ) головы, электроэнцефалография, УЗИ сосудов шеи. На МРТ головы были выявлены два очага малого размера в правой лобной доле, которые интерпретированы как «сосудистые». Головную боль расценили как последствие сотрясения головного мозга в подростковом возрасте. Пациентке был поставлен диагноз: посттравматическая энцефалопатия. В качестве лечения курсом на 1 мес были назначены сосудистые и ноотропные препараты, витамины группы В, без эффекта.

На амбулаторной консультации в КНБ при соматическом, неврологическом и нейропсихологическом исследовании патологии не выявлено. По данным анамнеза, осмотра, а также по результатам дополнительных исследований сделано заключение, что у пациентки нет «красных флагов» [21] – симптомов,стораживающих в отношении симптоматического генеза головной боли. Ранее выявленные на МРТ головного мозга два очага малых размеров – это неспецифические очаги в белом веществе головного мозга, которые часто встречаются у пациентов с мигренью с аурой и без ауры в любом возрасте [22]. В соответствии с современными представлениями данные очаги не оказывают негативного влияния на течение мигрени и результаты лечения, существенно не повышают риск инсульта [23].

На основании клинической картины головной боли, данных осмотра, исключения «красных флагов», диагностических критериев Международной классификации головных болей 3-го пересмотра [1] поставлен диагноз: ХМ, ЛИГБ.

На основании клинической картины нарушения сна, клинических рекомендаций экспертов Российского общества сомнологов по диагностике и лечению ХИ [8] и диагностических критериев Европейского руководства по диагностике и лечению инсомнии [9] поставлен сочетанный диагноз: ХИ.

Пациентке было предложено заполнить несколько опросников: Госпитальную шкалу тревоги и депрессии, Шкалу катастрофизации боли, Шкалу дезадаптации, связанной с мигренью, Индекс тяжести инсомнии. Результаты обследования в течение 12 мес наблюдения представлены в **табл. 1**.

Таблица 2. Программа КПТ для пациентки Н.**Table 2. Cognitive behavioral therapy program for patient N.**

Метод КПТ	Описание метода КПТ
Образовательный	Разъяснялась взаимосвязь мигрени, инсомнии и тревоги. Показаны причины хронизации мигрени, развития инсомнии и панических атак. Объяснены цели, задачи и роль КПТ в лечении ХМ, ХИ и тревожного расстройства Обучение гигиене сна, контроль стимулов, ограничение времени пребывания в постели без сна
Поведенческий	Обучение навыкам контроля боли и распознавания видов головной боли, ограничение приема обезболивающих препаратов Обучение дыхательным техникам, упражнению «Время для беспокойства»
Когнитивный	Выявление дисфункциональных тревожных мыслей и убеждений пациентки в отношении своего заболевания, их замена на новые, альтернативные, более адаптивные мысли и убеждения. Формирование эффективных поведенческих стратегий преодоления боли, инсомнии и тревоги
Релаксация	Обучение навыкам физического и эмоционального расслабления с помощью упражнений – прогрессирующей мышечной релаксации по Джекобсону
Майндфулнесс	Обучение специальным упражнениям по майндфулнесс: осознанное дыхание, сканирование тела, наблюдение за звуками и мыслями

Пациентка консультирована психиатром: диагностировано паническое расстройство.

Для лечения пациентки Н. была составлена междисциплинарная программа в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению мигрени [24, 25], ЛИГБ [26], ХИ [8, 9], панического расстройства [10]. Междисциплинарное лечение проводилось амбулаторно и основывалось на следующих методах:

- 1) образовательные беседы с пациентом;
- 2) дезинтоксикационная терапия;
- 3) купирование приступа мигрени с помощью триптана;
- 4) фармакотерапия, направленная на профилактику мигрени и назначаемая с учетом наличия тревожного расстройства, ХИ;
- 5) КПТ в форме индивидуальных сессий.

Образовательные беседы были посвящены следующим темам: причины и механизмы ЛИГБ и мигрени, болевые и противоболевые нервные системы, нормальный сон, причины и механизмы инсомнии, причины и механизмы тревоги. Дезинтоксикационная терапия включала отмену обезболивающих препаратов, которые ранее пациентка принимала избыточно, достаточное потребление жидкости в течение дня, назначение обезболивающего препарата из другой фармакологической группы для купирования интенсивной головной боли в период отмены. Для купирования приступов мигрени в период отмены и в последующие месяцы был назначен препарат из группы триптанов – элетриптан в дозе 20 мг.

Наличие ХИ и тревожного расстройства усложняет подбор профилактической фармакотерапии ХМ для пациентки Н. Важно учитывать жалобы пациентки на снижение функциональной активности в течение дня и субъективную забывчивость, так как некоторые препараты могут снижать когнитивные функции на время терапии. В качестве профилактической фармакотерапии выбраны препараты метопролол по 25 мг утром и 25 мг вечером, эсциталопрам 20 мг утром. Продолжительность данной терапии составила 12 мес.

КПТ проводилась в форме 8 очных индивидуальных сессий с частотой 1 раз в неделю. Сессии КПТ были направлены на лечение головной боли, инсомнии и тревоги. Программа КПТ для пациентки Н. включала несколько терапевтических методов: образовательный, поведенческий, когнитивный, релаксация, майндфулнесс. Перечисленные терапевтические методы описаны в **табл. 2**.

В течение 12 мес лечения пациентка вела дневник головной боли и дневник сна. Оценка результатов лечения проводилась через 3, 6 и 12 мес. Через 3 мес пациентка отметила улучшение состояния в виде уменьшения количества дней с головной болью на 57%, что является клинически значимым ответом на лечение. Улучшился ночной сон, снизились уровень тревоги и частота панических атак, повысилась дневная активность. Пациентка имела правильные представления о своем состоянии, придерживалась лекарственных и нелекарственных рекомендаций. Прекратила избыточный прием обезболивающих, принимала 20 мг элетриптана только для купирования приступа мигрени, 5 раз за месяц. Динамика улучшения клинико-психологических параметров в течение 12 мес на фоне лечения отражена в **табл. 1**.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует распространенную ошибочную тактику ведения пациентов с ХМ в российской практике. Пациентам с первичной головной болью часто назначается чрезмерное количество дополнительных методов исследования при отсутствии «красных флагов» [27–29]. Неспецифические изменения на МРТ головы у пациентов с мигренью часто интерпретируются неправильно [29, 30]. Количество случаев установления ошибочных диагнозов среди пациентов с первичными головными болями достигает 87–94% [28, 29]. В случае пациентки Н. также назначались различные дополнительные методы исследования при отсутствии «красных флагов» и наблюдалась ошибочная интерпретация изменений на МРТ головы. Головная боль ошибочно расценивалась как симптоматическая, связанная с органической патологией головного мозга. Пациентке Н. ранее устанавливался неправильный диагноз, что привело к формированию «ошибочной картины болезни», катастрофизации боли, страху развития инсульта, деменции, инвалидности, страху сойти с ума и невозможности преодолеть боль.

Пациентке назначались сосудистые и ноотропные препараты, витамины группы В. Перечисленные методы неэффективны в лечении эпизодических и хронических форм мигрени [7, 24–26]. Ошибочное назначение сосудистых и ноотропных препаратов при первичных головных болях распространено в Российской Федерации [27, 28]. Еще одна ошибочная стратегия преодоления боли среди пациентов с

мигренью – избыточный прием обезболивающих препаратов [27]. Ранее пациентка не была информирована о вреде их чрезмерного приема при головной боли, о вероятности развития ЛИГБ и продолжала злоупотреблять этими препаратами.

К особенностям клинического случая относится сочетание ХМ с ХИ и тревожным расстройством. После стрессового события у пациентки появилась тревога. В соответствии с ведущей моделью патогенеза инсомнии [31] длительно существующее психологическое и физиологическое гипервозбуждение привело к развитию инсомнии. Хроническое течение инсомнии поддерживали тревожные мысли и неправильные стратегии в отношении ночного сна и дневного функционирования. На фоне инсомнии и тревоги участились приступы мигрени. Повышение частоты приема обезболивающих также способствовало хронизации мигрени и развитию ЛИГБ. Выяснено, что инсомния – фактор учащения приступов мигрени [4]. В нескольких исследованиях, включавших пациентов с ХМ и ХИ, показано, что нормализация сна с помощью КПТ способствует трансформации мигрени из хронической в эпизодическую [17–20]. Ранее при ведении пациентки Н. инсомнию и тревогу не диагностировали и не лечили.

В КНБ проводилось междисциплинарное лечение, включавшее образовательные беседы, дезинтоксикационную терапию, КПТ и фармакотерапию. Применение КПТ

было обоснованно, так как у пациентки наблюдались катастрофизация боли, клинически выраженная тревога, болевое поведение, неправильное поведение в отношении ночного сна и дневного функционирования. Клинический эффект в виде снижения частоты головной боли в месяц более чем на 50%, нормализации сна, эмоционального состояния и повседневной активности был достигнут через 3 мес лечения и сохранялся в течение 12 мес наблюдения.

Заключение

Таким образом, междисциплинарный подход с применением КПТ эффективен при ведении пациентов с ХМ, ЛИГБ, сопутствующими ХИ и тревожным расстройством. К сожалению, в нашей стране редко используются КПТ, междисциплинарный подход при ведении пациентов с такими распространенными заболеваниями, как ХМ, ХИ и тревожное расстройство, что связано как с низкой информированностью неврологов и терапевтов о КПТ, так и с относительно небольшим количеством врачей, владеющих методом КПТ.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Список сокращений

КНБ – клиника нервных болезней
КПТ – когнитивно-поведенческая терапия
ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль

МРТ – магнитно-резонансная томография
ХИ – хроническая инсомния
ХМ – хроническая мигрень

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition (ICHD-3). *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. DOI:10.1177/0333102417738202
2. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*. 2008;71(8):559-66. DOI:10.1212/01.wnl.0000323925.29520.e7
3. Buse DC, Reed ML, Fanning KM, et al. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):23. DOI:10.1186/s10194-020-1084-y
4. Kim J, Cho SJ, Kim WJ, et al. Impact of migraine on the clinical presentation of insomnia: a population-based study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):86. DOI:10.1186/s10194-018-0916-5
5. Tiseo C, Vacca A, Felbush A, et al.; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain*. 2020;21(1):126. DOI:10.1186/s10194-020-01192-5
6. Green MW, Muskin PR. The neuropsychiatry of headache. UK: Cambridge University Press, 2013.
7. Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, et al.; Italian chronic migraine group. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. *J Headache Pain*. 2019;20(1):92. DOI:10.1186/s10194-019-1038-4
8. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М., и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.)*. 2016;2:41-51 [Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM, et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2016;2:41-51 (in Russian)].
9. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675-700. DOI:10.1111/jsr.12594
10. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(2):93-107. DOI:10.31887/DCNS.2017.19.2/bbandelow
11. Beck AT. A 60-Year Evolution of Cognitive Theory and Therapy. *Perspect Psychol Sci*. 2019;14(1):16-20. DOI:10.1177/1745691618804187
12. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2019;11(2S):7-16 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16
13. Knapp TW. A “cognitive-behavioral stress management training (CBST)” for the treatment of migraine: a controlled, behavior therapy case study. *Z Klin Psychol Psychother*. 1981;29(3):238-46.
14. Knapp TW. Treating migraine by training in temporal artery vasoconstriction and/or cognitive behavioral coping: a one-year follow-up. *J Psychosom Res*. 1982;26(5):551-7. DOI: 10.1016/0022-3999(82)90096-4
15. Martin PR, Nathan PR, Milech D, van Keppel M. Cognitive therapy vs. self-management training in the treatment of chronic headaches. *Br J Clin Psychol*. 1989;28(4):347-61. DOI: 10.1111/j.2044-8260.1989.tb00839.x
16. Onur OS, Ertem DH, Karsidag C, et al. An open/pilot trial of cognitive behavioral therapy in Turkish patients with refractory chronic migraine. *Cogn Neurodyn*. 2019;13(2):183-9. DOI:10.1007/s11571-019-09519-y
17. Calhoun AH, Ford S. Behavioral sleep modification may revert transformed migraine to episodic migraine. *Headache*. 2007;47:1178-83. DOI:10.1111/j.1526-4610.2007.00780.x

18. Smitherman TA, Walters AB, Davis RE, et al. Randomized controlled pilot trial of behavioral insomnia treatment for chronic migraine with comorbid insomnia. *Headache*. 2016;56:276-91. DOI:10.1111/head.12760
19. Smitherman TA, Kuka AJ, Calhoun AH, et al. Cognitive-behavioral therapy for insomnia to reduce chronic migraine: a sequential Bayesian analysis. *Headache*. 2018;58(7):1052-9. DOI:10.1111/head.13313
20. Crawford MR, Luik AI, Espie CA, et al. Digital Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Women With Chronic Migraines. *Headache*. 2020;60(5):902-15. DOI:10.1111/head.13777
21. Maizels M. The patient with daily headaches. *Am Fam Physician*. 2004;70(12):2299-306.
22. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;1;81(14):1260-8. DOI:10.1212/WNL.0b013e3182a6cb32
23. Головачева В.А., Пожидаев К.А., Головачева А.А. Когнитивные нарушения у пациентов с мигренью: причины, принципы эффективного предупреждения и лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):141-9 [Golovacheva VA, Pozhidaev KA, Golovacheva AA. Cognitive impairment in patients with migraine: causes, principles of effective prevention and treatment. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(3):141-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2018-3-141-149
24. Evers S, Afra J, Frese A, et al.; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16(9):968-81. DOI:10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x
25. Филатова Е.Г., Осипова В.В., Табеева Г.Р., и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4-14 [Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2020;12(4):4-14 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2020-4-4-14
26. Evers S, Jensen R; European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol*. 2011;18(9):1115-21. DOI:10.1111/j.1468-1331.2011.03497.x
27. Головачева В.А., Парфенов В.А., Табеева Г.Р., и др. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):4-9 [Golovacheva VA, Parfenov VA, Tabeeva GR, et al. Optimizaciya vedeniya pacientov s hronicheskoj ezhdnevnoj golovnoj bol'yu. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(2):4-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2017117214-9
28. Osipova V, Ayzenberg I, Amelin A, et al. The highest prevalence of CDH in Russia: why? *Cephalalgia*. 2015;35(6S):287. DOI:10.1177/0333102415581304
29. Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р., и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012;6(2):16-21 [Osipova VV, Azimova YuE, Tabeeva GR, et al. Diagnostika golovnyh bolej v Rossii i stranah postsovetskogo prostranstva: sostoyanie problemy i puti ee resheniya. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*. 2012;6(2):16-21 (in Russian)].
30. Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гилев Д.В., Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(1):19-26 [Lebedeva ER, Kobzeva NR, Gilev DV, Olesen E. Analysis of the quality of diagnosis and treatment of primary headache in different social groups of the Ural Region. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2015;7(1):19-26 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2015-1-19-26
31. Spielman AJ, Nunes J, Glovinsky PB. Insomnia. *Neurol Clin*. 1996;14(3):513-43. DOI:10.1016/s0733-8619(05)70272-3

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Атеросклероз и сердечно-сосудистый риск у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

О.Ю. Миронова[✉], М.А. Исайкина, С.А. Хасиева

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

Аннотация

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) могут являться причиной раннего атеросклероза. Существует корреляция между активностью воспалительного процесса при ВЗК и сердечно-сосудистыми событиями. Хроническое воспаление может приводить к эндотелиальной дисфункции. В обзоре обсуждаются механизмы, лежащие в основе связи ВЗК и атеросклероза, роль врожденного и гуморального иммунитета, кишечной микробиоты и биомаркеров (С-реактивного белка, гомоцистеина и др.), а также рассматриваются возможности ранней инструментальной диагностики сосудистого повреждения у пациентов с ВЗК с помощью измерения толщины комплекса интима–медиа сонной артерии и определения скорости каротидно-феморальной пульсовой волны. Подчеркивается необходимость активной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у данной группы пациентов, в том числе посредством контроля активности воспаления, а также включения ВЗК в один из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, хроническое воспаление, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, кишечная микробиота, биомаркеры, толщина комплекса интима–медиа, артериальная жесткость, скорость распространения пульсовой волны.
Для цитирования: Миронова О.Ю., Исайкина М.А., Хасиева С.А. Атеросклероз и сердечно-сосудистый риск у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Терапевтический архив. 2021;93(12):1533–1538. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201225

REVIEW

Atherosclerosis and cardiovascular risk in patients with inflammatory bowel disease

Olga Iu. Mironova[✉], Mariia A. Isaikina, Sofiia A. Khasieva

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

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) can cause early atherosclerosis. There is a correlation between inflammatory activity in IBD and cardiovascular events. Chronic inflammation can lead to endothelial dysfunction. This review discusses the possibilities of the mechanisms underlying the relationship between IBD and atherosclerosis, the role of innate and humoral immunity, intestinal microbiota, biomarkers (C-reactive protein, homocysteine, etc.), as well as the possibility of early instrumental diagnosis of subclinical manifestations of atherosclerosis in patients with IBD by measuring carotid intima–media thickness and aortic pulse wave velocity. The need for active prevention of cardiovascular diseases in this group of patients is emphasized, including through the control of inflammation activity, as well as the inclusion of IBD in one of the risk factors for cardiovascular diseases.

Keywords: inflammatory bowel disease, chronic inflammation, atherosclerotic cardiovascular disease, atherosclerosis, endothelial dysfunction, gut microbiota, biomarkers, carotid intima–media thickness, arterial stiffness, pulse wave velocity

For citation: Mironova Olu, Isaikina MA, Khasieva SA. Atherosclerosis and cardiovascular risk in patients with inflammatory bowel disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1533–1538. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201225

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие 2 основные нозологические единицы – болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) – хронические, рецидивирующие системные заболевания. Дебют заболевания обычно приходится на возраст 15–35 лет [1], что соответствует возрасту наибольшей социальной активности и трудоспособности. Внекишечные проявления (ВКП) ВЗК встречаются в 31% случаев при БК и 43% – у пациентов с ЯК, у 50% пациентов женского пола и 34% – мужского [2]. Кроме того, ВКП могут опережать дебют кишечных

симптомов [3]. Патогенез многих ВКП ВЗК изучается достаточно давно. Однако в последнее время внимание обращено на потенциальное проатерогенное действие ВЗК, ассоциированное с хроническим системным воспалением. На настоящий момент имеются данные о большей частоте сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ВЗК, чем в популяции в целом [1, 4, 5]. Цель обзора – изучить имеющиеся современные данные о связи ВЗК и атеросклероза, проанализировать факторы риска (ФР) развития атеросклероза у пациентов с ВЗК и определить перспективы дальнейших исследований и разработки

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Миронова Ольга Юрьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Тел.: +7(495)629-39-94; e-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0002-5820-1759

Исайкина Мария Алексеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-6440-8636

Хасиева Софья Алановна – клин. ординатор каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-8988-1830

[✉] **Olga Iu. Mironova**. E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0002-5820-1759

Mariia A. Isaikina. ORCID: 0000-0001-6440-8636

Sofiia A. Khasieva. ORCID: 0000-0002-8988-1830

рекомендаций для эффективной первичной профилактики ССЗ у пациентов с ВЗК как в период ремиссии, так и во время обострений.

Патофизиология взаимосвязи ВЗК и атеросклероза

Атеросклероз в настоящее время рассматривается как хроническая воспалительная реакция артериальной стенки, в которую вовлечены сосудистый эндотелий, клетки крови, биологически активные вещества. В атерогенезе участвуют механизмы врожденного и адаптивного иммунитета [6].

Эндотелиальная дисфункция. Эндотелий – это внутренний слой сосудистой стенки, представленный однослойным эпителием. Его основная роль – поддержание сосудистого гомеостаза. Эндотелиальная дисфункция непосредственно вовлечена в патогенез ССЗ. Эндотелий производит ряд медиаторов, регулирующих гомеостаз сосудов: оксид азота, простаглицлин, эндотелин, фактор фон Виллебранда, молекулы клеточной адгезии. Также он отвечает за свертываемость крови, выполняет барьерную функцию. Дисфункция эндотелия – это состояние, при котором нарушается баланс синтеза эндотелиальных факторов [6]. К структурным и функциональным изменениям эндотелия может приводить хроническое воспаление. Циркулирующие провоспалительные интерлейкины – ИЛ-1, 6, фактор некроза опухоли α (ФНО- α) играют ключевую роль на ранней стадии атеросклеротического поражения, вызывая экспрессию молекул адгезии (ICAM, VCAM, PECAM, CD40 и P-, E- и L-селектина) на поверхность сосудистых клеток, что способствует трансэндотелиальной миграции лейкоцитов (лимфоцитов и моноцитов), которые, в свою очередь, стимулируют выработку цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, 6, интерферон γ), создавая порочный круг воспалительных реакций. ФНО- α также может стимулировать производство матриксных металлопротеиназ, играющих одну из ведущих ролей в ремоделировании сосудистой стенки [7].

Протромботические механизмы. ВЗК может стать причиной тромбозов, приводящих к острым сердечно-сосудистым событиям (ССС): распространенность венозных тромбозов колеблется от 1 до 7% среди пациентов с ВЗК. Это примерно в 3 раза выше, чем в целом в популяции [8].

В популяционном исследовании 13 756 пациентов с ВЗК и контрольной группы из 71 672 человек риск тромбозов был значительно увеличен у группы с ВЗК (отношение рисков – ОР 3,4; 95% доверительный интервал – ДИ 2,7–4,3; $p < 0,0001$) и повышался во время обострения (ОР 8,4; 95% ДИ 5,5–12,8; $p < 0,0001$) [9]. В ретроспективном исследовании 618 пациентов W. Miehsler и соавт. показано, что венозная тромбоземболия значительно выше у пациентов с ВЗК (6,2%) по сравнению с контрольной группой (1,6%) или пациентами с ревматоидным артритом (2,1%), а 77% тромботических событий произошло, когда пациенты с ВЗК находились в клинической ремиссии [10]. Тромбоз глубоких вен и тромбоземболия легочной артерии – распространенные осложнения, возникающие в состоянии гиперкоагуляции при ВЗК [1]. В условиях воспалительного процесса цитокины ИЛ-1, 6, ФНО- α , ИЛ-8, интерферон- α индуцируют высвобождение тканевого фактора (фактора свертывания крови III) моноцитами. ИЛ-1 и ФНО- α не только имеют прокоагулянтную активность, но и ингибируют тромбомодулин, подавляя фибринолизис. Кроме того, снижается концентрация ингибиторов свертывания – протеина С, протеина S и антитромбина [11]. ИЛ-1 и ФНО- α

стимулируют продукцию и высвобождение эндотелиальными клетками вазоактивных агентов, таких как PGI₂, PAF и эндотелин [12].

Нарушение липидного обмена. Под действием системного воспаления происходят изменения липидного обмена. Так, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) могут подвергаться различным химическим модификациям – окислению, ацетилированию, карбамилрованию, гликированию. Основным процессом клеточного окисления ЛПНП происходит в субэндотелиальном слое артериальной стенки в присутствии активных кислородных метаболитов, секретируемых макрофагами, Т-лимфоцитами и пенистыми клетками [13]. Модифицированные ЛПНП задерживаются во внеклеточном матриксе интимы интенсивнее, чем нативные ЛПНП, что определяет их высокую атерогенность [14]. Также окисленный ЛПНП более активно фагоцитируется макрофагами. Также у пациентов с ВЗК снижены концентрация липопротеидов высокой плотности и их антиоксидантная способность [15]. Эти изменения в совокупности способствуют развитию атеросклероза за счет уменьшения обратного транспорта холестерина как из кровотока, так и из интимы.

Микробиота. Системное воспаление при ВЗК – результат сложного взаимодействия между внешними ФР, генетической предрасположенностью, аномальным иммунным ответом слизистой оболочки, эндотелиальной дисфункцией и изменениями микробиома кишечника [4, 16, 17]. Кишечник – важный регулятор иммунного ответа. Многочисленные бактериальные метаболиты действуют как сигнальные молекулы, связываясь с рецепторами и активируя различные сигнальные каскады. При взаимодействии с комменсальными представителями микробиоты регуляторные Т-клетки продуцируют противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-10, трансформирующий фактор роста β , что способствует развитию системной и местной толерантности [18, 19]. Комменсальные организмы также уменьшают миграцию фагоцитов, которые переносят микробные антигены в локальные лимфоидные ткани, и стимулируют выработку защитного слизистого слоя слизистой оболочки. Представители патогенной микробиоты, напротив, вызывают секрецию дендритными клетками кишечника провоспалительных цитокинов, которые заставляют наивные Т-клетки дифференцироваться в клетки Th1 и Th17, что в конечном счете приводит к воспалительному иммунному ответу [20–22]. По имеющимся наблюдениям, в составе микробиоты у пациентов с ВЗК присутствует большое количество провоспалительных представителей микробиоты – типов *Proteobacteria*, в частности *Escherichia coli* и *Bacteroidetes*, и малое количество противовоспалительных микроорганизмов типа *Firmicutes*, в частности *Faecalibacterium prausnitzii*. Воспаление приводит к нарушению барьерной функции кишечного эпителия. Происходящая эндотелиальная транслокация микробиома позволяет на системном уровне реализовываться провоспалительным свойствам бактериальных метаболитов, в том числе липополисахаридов стенки грамотрицательных бактерий [23].

Общие ФР ВЗК и атеросклероза

Для эффективной первичной профилактики ССЗ у пациентов с ВЗК важно помнить об общих модифицируемых ФР данных заболеваний, приводящих к эндотелиальной дисфункции: курение, ожирение, гиперлипидемия.

Примерно 29% всех пациентов с ВЗК являются активными курильщиками [24]. Имеются противоречивые дан-

ные о влиянии курения на течение ЯК и БК. При БК курение увеличивает частоту обострений, тогда как при ЯК негативного влияния на течение заболевания не установлено [1, 25]. Однако, учитывая, что курение является важнейшим фактором развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), всем пациентам с ВЗК целесообразно рекомендовать полный отказ от курения. Подавляющее большинство исследований, посвященных оценке липидов у пациентов с ВЗК, говорит о более низком уровне холестерина и его фракций у данной группы больных. Тем не менее на этом фоне у пациентов с ВЗК по-прежнему наблюдаются ранние признаки ССЗ в виде увеличения толщины комплекса интима–медиа (ТКИМ), артериальной жесткости (АЖ) [26, 27].

В процессе постоянного изучения находится вопрос о влиянии диеты на течение ВЗК и ССЗ. По имеющимся данным, диета с высоким содержанием клетчатки, низким содержанием жиров и простых углеводов связана с более низкой частотой обострений, снижением уровня воспалительных маркеров у пациентов с ВЗК [28, 29]. Два крупных проспективных исследования пациентов с ЯК и БК в стадии ремиссии показали повышенный риск обострений и вероятности рецидива у пациентов, соблюдающих диету с высоким содержанием жиров. Таким образом, соблюдение диетических ограничений может одновременно помочь снизить риск рецидива ВЗК и риск ССЗ [30]. Диету с высоким содержанием клетчатки пациентам с ВЗК следует соблюдать при отсутствии противопоказаний, например стриктур кишечника при БК [31]. В настоящее время в западных странах среди больных ВЗК большой процент составляют пациенты с ожирением. Имеются данные о двукратном увеличении риска возникновения БК, а также увеличения частоты обострений у лиц с ожирением [30].

Эпидемиология

Связь между ВЗК и болезнями сердца, вызванными атеросклерозом, подтверждается внушительным количеством исследований. Систематический обзор S. Singh и соавт. [32] включал 6 исследований и выявил 6478 коронарных событий у 123 907 пациентов с ВЗК и увеличенный на 19% риск ИБС, особенно среди женщин и лиц моложе 40–50 лет. Крупное датское когортное исследование 2013 г. продемонстрировало, что риск инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и смертности от ССЗ был значительно выше во время обострения ВЗК [33]. Метаанализ 2018 г. выявил устойчивые ассоциации между ВЗК и ИБС, ИМ (ОР 1,12; 95% ДИ 1,05–1,21) и цереброваскулярными болезнями (ОР 1,25; 95% ДИ 1,08–1,44), все из которых были сильнее среди женщин [34]. Исследование 2019 г. с использованием перекрестных данных из 26 стран, где анализировались данные около 290 тыс. пациентов с ВЗК в возрасте от 20 до 65 лет, также сообщает о связи между ВЗК и ИМ [5]. Некоторые механизмы, посредством которых ВЗК увеличивает кардиоваскулярный риск, не могут быть охвачены имеющимися шкалами, что приводит к заниженной оценке риска.

Использование визуализирующих и лабораторных методов для ранней диагностики ССЗ у пациентов с ВЗК

Биохимические показатели. Ни один биохимический маркер сам по себе не является «золотым стандартом» определения активности ВЗК и сердечно-сосудистого риска (ССР). Известно, что долгосрочное повышение уровня ИЛ-6 и С-реактивного белка (СРБ) связано с возникновени-

ем ССЗ [6, 35]. В метаанализе 22 проспективных когортных исследований пациенты с высоким уровнем СРБ имели в 1,3 раза повышенный риск ИБС (ОР 1,33, 95% ДИ 1,22–1,44) по сравнению с общей популяцией после поправки на традиционные факторы ССР [7]. Несколько крупных исследований показало повышенный риск ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, особенно ИМ, у пациентов с повышенным уровнем СРБ и СРБ высокой чувствительности. Более поздние исследования показали, что повышение риска развития ССЗ зависит не только от уровня СРБ высокой чувствительности, но и от общей продолжительности повышения этого уровня [36]. Фекальный кальпротектин – важный биомаркер, отражающий эндоскопическую активность более точно, чем индекс активности БК, и повышающийся раньше клинических симптомов [37]. Кальпротектин может играть роль в атерогенезе. Известно, что уровень сывороточного кальпротектина является независимым предиктором ССЗ [38]. Уровень гомоцистеина, также принимающего участие в атерогенезе, значительно выше у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми. Гипергомоцистеинемия в 4,6 раза чаще встречается у данной группы пациентов. Также распространенность гипергомоцистеинемии составляет 13–47% у пациентов с ССЗ по сравнению с 5% у населения в целом.

Уровень содержания перечисленных маркеров в крови коррелирует со степенью активности ВЗК. Таким образом, активность заболевания является важным маркером риска ССЗ [39], что говорит о потенциальной важности рассмотрения этих биохимических показателей наряду с традиционными ФР.

Измерение скорости распространения КФ-СРПВ и ТКИМ. Гиперплазия гладкомышечных клеток в стенке артерии начинается уже на ранних этапах атерогенеза и отражается увеличением ТКИМ артерий [39]. Происходящие под действием системного воспаления изменения сосудистой стенки приводят к повышению АЖ – утолщению и повышению ригидности стенок артерий в пределах комплекса интима–медиа. Наряду с ТКИМ АЖ является показателем ССР, объединяющим воздействие всех немодифицируемых и модифицируемых факторов в течение жизни [40]. Ультразвуковое измерение ТКИМ сонной артерии (СА) и определение каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (КФ-СРПВ, маркера АЖ) – неинвазивные методы, обеспечивающие количественное измерение структурных изменений артериальной стенки и позволяющие как можно раньше начать профилактику ССЗ, вызванных атеросклерозом [26].

По данным метаанализа G. Wu и соавт. [41], в 16 исследованиях обнаружена значительно более высокая ТКИМ у 838 пациентов с ВЗК по сравнению с контрольной группой из 713 человек (стандартное среднее отклонение SMD: 0,534 мм; 95% ДИ 0,230–0,838; $p=0,001$). Хотя показатели ТКИМ сильно различались среди 16 исследований, метаанализ выявил значимое ее увеличение у пациентов с ВЗК по сравнению с контрольной группой. В анализе подгрупп – пациентов с ЯК и БК – не было значительных различий в ТКИМ между пациентами с БК и контрольной группой при значительном увеличении ТКИМ у пациентов с ЯК по сравнению с группой контроля.

Несмотря на то, что некоторые исследования [42, 43] не обнаружили различия в значениях ТКИМ между пациентами с ВЗК и контрольной группой, другие исследования [44, 45] выявили более высокую ТКИМ в группе ВЗК при однородности групп по другим ФР. E. Theodoridou и соавт. [44] сообщили об увеличении ТКИМ у пациентов с ВЗК, однако

не обнаружили никакой корреляции со степенью активности заболевания. В исследовании М. Aloï и соавт. [46], в котором оценивалась роль традиционных ФР преждевременного атеросклероза у детей (средний возраст исследуемых – 11,1 года) с ВЗК, сделан вывод о большей ТКИМ у пациентов с ВЗК. В исследовании М. Carrello и соавт. [27] среднее значение ТКИМ СА выше у пациентов с ВЗК по сравнению с контрольной группой (0,5±0,2 против 0,4±0,1, $p=0,047$) несмотря на то, что уровни общего холестерина ($p<0,013$) и холестерина ЛПНП ($p<0,019$) значительно ниже у пациентов с ВЗК по сравнению с контролем. В исследовании R. Biondi и соавт. [26] двух групп, однородных по индексу массы тела, полу, возрасту, артериальному давлению, сопутствующим заболеваниям, ФР, оцененным по Фрамингемской шкале, группа ВЗК продемонстрировала большую встречаемость атеросклеротической бляшки СА (в 6,45 раза по сравнению с контролем, $p=0,046$), тогда как увеличение ТКИМ у группы ВЗК после коррективки осталось статистически незначимым ($p=0,176$). Необходимо проведение крупного проспективного контролируемого исследования ТКИМ с большей выборкой пациентов в исследуемой группе и большей однородностью группы с ВЗК в отношении активности заболевания, ФР ССЗ.

В исследовании К. Ozturk и соавт. [47] при измерении ТКИМ и КФ-СРПВ у 126 пациентов с ВЗК (74 – с ЯК, 52 – с БК) и 66 наблюдаемых из контрольной группы значимого увеличения ТКИМ в группе ВЗК не обнаружено ($p=0,152$), тогда как КФ-СРПВ была значительно выше ($p<0,001$). Примечательно, что в критерии исключения, помимо прочих, вошли ССС в анамнезе, сахарный диабет и артериальная гипертензия.

АЖ – хорошо известный сосудистый биомаркер и независимый предиктор ССС в общей популяции. КФ-СРПВ – эталонный метод измерения жесткости аорты в повседневной практике. Он представляет собой отношение расстояния между СА и бедренной артерией и временной задержкой между началом пульсовой волны на СА и бедренной артерии. Известно, что пациенты с ВЗК имеют повышенную сосудистую жесткость даже в отсутствие общепринятых ФР ССЗ [48]. Кроме того, у пациентов с ВЗК и активным воспалением (повышенным уровнем СРБ) скорость пульсовой волны выше, чем у пациентов в ремиссии [49]. Эти результаты аналогичны полученным у пациентов с другими системными воспалительными заболеваниями: ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, системным склерозом [50–52], – что позволяет рассматривать АЖ как сосудистый биомаркер хронического воспаления. Влияние воспаления на АЖ подтверждается имеющимися данными о том, что жесткость аорты увеличивается у пациентов с большей продолжительностью заболевания [7]. В проспективном исследовании E. Lurz и

соавт. [53] исследовалась КФ-СРПВ у 25 пациентов с ВЗК среднего возраста 14,1 года со средней продолжительностью заболевания 2,8 года. Большинство (68%) пациентов находились в клинической ремиссии, а 48% получали лечение противоопухолевым ФНО- α . В этой когорте педиатрических пациентов с ВЗК не получено данных о повышении АЖ. Необходимо проведение дальнейших исследований увеличения АЖ у пациентов с ВЗК.

В последних рекомендациях Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов по ведению артериальной гипертензии предполагается, что неинвазивное измерение жесткости аорты у пациентов без установленного ССЗ улучшает переклассификацию ССР с низкого на средний или от умеренного до высокого (в зависимости от уровня артериального давления) [54]. Следовательно, измерение жесткости аорты у пациентов с ВЗК без установленного ССЗ должно улучшить оценку риска ССЗ [30]. Рассмотрение хронического воспаления при ВЗК как независимого ФР развития атеросклероза дает толчок к изучению возможности интенсивной первичной профилактики ССЗ различными группами препаратов, такими как статины [55], генно-инженерные биологические препараты. В недавнем французском обсервационном исследовании 177 827 пациентов с ВЗК применение ингибиторов ФНО- α связано со снижением риска ССЗ, включая ИБС, цереброваскулярные заболевания и периферический атеросклероз [56]. Однако в настоящее время нет данных о клинических интервенционных исследованиях препаратов у пациентов с ВЗК.

Заключение

Согласно изученным нами данным пациенты с ВЗК имеют повышенный ССР. Это, в частности, демонстрирует исследование таких маркеров ССЗ, как АЖ и ТКИМ. На показатели могут оказывать влияние сопутствующие заболевания и ФР, а также проводимая терапия. На настоящий момент в рекомендациях по профилактике ССЗ нет данных по наблюдению за ССР и ведению пациентов,отягощенных ВЗК. Необходимо проведение крупных проспективных исследований для определения возможностей ранней диагностики ССЗ у молодых пациентов с ВЗК, имеющих низкий ССР по традиционным оценочным шкалам, включения ВЗК в один из ФР ССЗ, дальнейшего изучения возможностей применения противовоспалительных препаратов, применяемых в терапии ВЗК, для снижения ССР.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Список сокращений

АЖ – артериальная жесткость
БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ВКП – внекишечные проявления
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин
ИМ – инфаркт миокарда
КФ-СРПВ – каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ОР – отношение рисков
СА – сонная артерия
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССР – сердечно-сосудистый риск
ССС – сердечно-сосудистое событие
ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ФР – фактор риска
ЯК – язвенный колит

АИТЕПАТҮПА/REFERENCES

- Kondubhatla K, Kaushal A, Daoud A, et al. Pro-Atherogenic Inflammatory Mediators in Inflammatory Bowel Disease Patients Increase the Risk of Thrombosis, Coronary Artery Disease, and Myocardial Infarction: A Scientific Dilemma. *Cureus*. 2020;12(9):1-10. DOI:10.7759/cureus.10544
- Garber A, Regueiro M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(7). DOI:10.1007/s11894-019-0698-1
- Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-54. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv213
- Aarestrup J, Jess T, Kobylecki CJ, et al. Cardiovascular Risk Profile Among Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study of More Than 100 000 Individuals. *J Crohns Colitis*. 2019;13(3):319-23. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjy164.
- Panhwar MS, Mansoor E, Al-Kindi SG, et al. Risk of Myocardial Infarction in Inflammatory Bowel Disease: A Population-based National Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(6):1080-7. DOI:10.1093/ibd/izy354
- Czubkowski P, Osiecki M, Szymańska E, Kierkuś J. The risk of cardiovascular complications in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Med*. 2020;20(4):481-91. DOI:10.1007/s10238-020-00639-y
- Zanoli L, Mikhailidis DP, Bruno RM, et al. Aortic Stiffening Is an Extraintestinal Manifestation of Inflammatory Bowel Disease: Review of the Literature and Expert Panel Statement. *Angiology*. 2020;71(8):689-97. DOI:10.1177/0003319720918509
- Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2001;85(3):430-4.
- Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet*. 2010;375(9715):657-63. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61963-2
- Miehlsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut*. 2004;53(4):542-8. DOI:10.1136/gut.2003.025411
- Pepe M, Carulli E, Forleo C, et al. Inflammatory Bowel Disease and Acute Coronary Syndromes: From Pathogenesis to the Fine Line between Bleeding and Ischemic Risk. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(5):725-31. DOI:10.1093/ibd/izaa160
- Grignani G, Maiolo A. Cytokines and hemostasis. *Haematologica*. 2000;85(9):967-72. PMID: 10980636.
- Stocker R, Keaney JF. New insights on oxidative stress in the artery wall. *J Thromb Haemost*. 2005;3(8):1825-34. DOI:10.1111/j.1538-7836.2005.01370.x
- Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, et al. Diabetes mellitus and atherosclerosis. The role of inflammatory processes in pathogenesis (literature review). *Int J Endocrinol*. 2017;13(7):486-98. DOI:10.22141/2224-0721.13.7.2017.115747
- Van Leuven SI, Hezemans R, Levels JH, et al. Enhanced atherogenesis and altered high density lipoprotein in patients with Crohn's disease. *J Lipid Res*. 2007;48(12):2640-6. DOI:10.1194/jlr.M700176-JLR20
- Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res*. 2017;120(7):1183-96. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.309715
- Van der Sloot KWJ, Amini M, Peters V, et al. Inflammatory Bowel Diseases: Review of Known Environmental Protective and Risk Factors Involved. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(9):1499-509. DOI:10.1097/MIB.0000000000001217
- Underwood MA. Intestinal dysbiosis: novel mechanisms by which gut microbes trigger and prevent disease. *Prev Med*. 2014;65:133-7. DOI:10.1016/j.ypmed.2014.05.010
- Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(5):321-35. DOI:10.1038/nri3430
- Lorenz RG, Chaplin DD, McDonald KG, et al. Isolated lymphoid follicle formation is inducible and dependent upon lymphotoxin-sufficient B lymphocytes, lymphotoxin beta receptor, and TNF receptor I function. *J Immunol*. 2003;170(11):5475-82. DOI:10.4049/jimmunol.170.11.5475
- Diehl GE, Longman RS, Zhang JX, et al. Microbiota restricts trafficking of bacteria to mesenteric lymph nodes by CX(3)CR1(hi) cells. *Nature*. 2013;494(7435):116-20. DOI:10.1038/nature11809
- Wrzosek L, Miquel S, Noordine ML, et al. Bacteroides thetaiotaomicron and Faecalibacterium prausnitzii influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol*. 2013;11:61. DOI:10.1186/1741-7007-11-61
- Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(10):573-84. DOI:10.1038/nrgastro.2017.88
- Biedermann L, Fournier N, Misselwitz B, et al. High Rates of Smoking Especially in Female Crohn's Disease Patients and Low Use of Supportive Measures to Achieve Smoking Cessation – Data from the Swiss IBD Cohort Study [published correction appears in J Crohns Colitis. 2016 Jun;10(6):754]. *J Crohns Colitis*. 2015;9(10):819-29. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv113
- Bastida G, Beltrán B. Ulcerative colitis in smokers, non-smokers and ex-smokers. *World J Gastroenterol*. 2011;17(22):2740-7. DOI:10.3748/wjg.v17.i22.2740
- Biondi RB, Salmazo PS, Bazan SGZ, et al. Cardiovascular risk in individuals with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020;13:107-13. DOI:10.2147/CEG.S243478
- Cappello M, Licata A, Calvaruso V, et al. Increased expression of markers of early atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Intern Med*. 2017;37:83-9. DOI:10.1016/j.ejim.2016.10.004
- Kakodkar S, Mutlu EA. Diet as a Therapeutic Option for Adult Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(4):745-67. DOI:10.1016/j.gtc.2017.08.016
- Shon WJ, Jung MH, Choi EY, Shin DM. Sugar-sweetened Beverage and High Fat Diet Consumption Harmfully Alters Gut Microbiota and Promotes Gut Inflammation (P20-041-19). *Curr Dev Nutr*. 2019;3(Suppl. 1):nzz040.P20-041-19. DOI:10.1093/cdn/nzz040.P20-041-19
- Bigeh A, Sanchez A, Maestas C, Gulati M. Inflammatory Bowel Disease & The Risk for Cardiovascular Disease: Does All Inflammation Lead to Heart Disease? *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(8):463-9. DOI:10.1016/j.tcm.2019.10.001
- Brown AC, Rampertab SD, Mullin GE. Existing dietary guidelines for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;5(3):411-25. DOI:10.1586/egh.11.29
- Singh S, Singh H, Loftus EV, Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:382-93. DOI:10.1016/j.cgh.2013.08.023
- Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardtsen J, et al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death – a Danish nationwide cohort study [published correction appears in PLoS One. 2013;8(4). DOI:10.1371/annotation/b4a49855-87b9-436a-a4bd-bc64b50a6e93]. *PLoS One*. 2013;8(2):e56944. DOI:10.1371/journal.pone.0056944
- Sun HH, Tian F. Inflammatory bowel disease and cardiovascular disease incidence and mortality: A meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(15):1623-31. DOI:10.1177/2047487318792952
- Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med*. 2008;5(4):e78. DOI:10.1371/journal.pmed.0050078
- Wang A, Liu J, Li C, et al. Cumulative Exposure to High-Sensitivity C-Reactive Protein Predicts the Risk of Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e005610. DOI:10.1161/JAHA.117.005610

37. Fadeeva NA, Korneeva IA, Knyazev OV, Parfenov AI. Biomarkers of inflammatory bowel disease activity. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(12):107-11. DOI:10.26442/00403660.2018.12.000018
38. Averill MM, Kerkhoff C, Bornfeldt KE. S100A8 and S100A9 in cardiovascular biology and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(2):223-9. DOI:10.1161/ATVBAHA.111.236927
39. Singh S, Kullo IJ, Pardi DS, Loftus EV. Epidemiology, risk factors and management of cardiovascular diseases in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(1):26-35. DOI:10.1038/nrgastro.2014.202
40. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2016;32:1263-82. DOI:10.1016/j.cjca.2016.07.510
41. Wu GC, Leng RX, Lu Q, et al. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2017;68:447-61. DOI:10.1177/0003319716652031
42. Maharshak N, Arbel Y, Bornstein NM, et al. Inflammatory bowel disease is not associated with increased intimal media thickening. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(5):1050-5. DOI:10.1111/j.1572-0241.2007.01086.x
43. Broide E, Schopan A, Zaretsky M, et al. Intima-media thickness of the common carotid artery is not significantly higher in Crohn's disease patients compared to healthy population. *Dig Dis Sci*. 2011;56(1):197-202. DOI:10.1007/s10620-010-1235-0
44. Theocharidou E, Gossios TD, Griva T, et al. Is There an Association between Inflammatory Bowel Diseases and Carotid Intima-media Thickness? Preliminary Data. *Angiology*. 2014;65(6):543-50. DOI:10.1177/0003319713489876
45. Papa A, Santoliquido A, Danese S, et al. Increased carotid intima-media thickness in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(9):839-46. DOI:10.1111/j.1365-2036.2005.02657.x
46. Aloï M, Tromba L, Rizzo V, et al. Aortic Intima-Media Thickness as an Early Marker of Atherosclerosis in Children With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(1):41-6. DOI:10.1097/MPG.0000000000000771
47. Ozturk K, Guler AK, Cakir M, et al. Pulse Wave Velocity, Intima Media Thickness, and Flow-mediated Dilatation in Patients with Normotensive Normoglycemic Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(6):1314-20. DOI:10.1097/MIB.0000000000000355
48. Zanoli L, Cannavò M, Rastelli S, et al. Arterial stiffness is increased in patients with inflammatory bowel disease. *J Hypertens*. 2012;30(9):1775-81. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283568abd
49. Zanoli L, Rastelli S, Inserra G, et al. Increased arterial stiffness in inflammatory bowel diseases is dependent upon inflammation and reduced by immunomodulatory drugs. *Atherosclerosis*. 2014;234:346-51. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.023
50. Ambrosino P, Tasso M, Lupoli R, et al. Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of literature studies. *Ann Med*. 2015;47(6):457-67. DOI:10.3109/07853890.2015.1068950
51. Wang P, Mao YM, Zhao CN, et al. Increased Pulse Wave Velocity in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Angiology*. 2018;69(3):228-35. DOI:10.1177/0003319717715964
52. Meiszterics Z, Timár O, Gaszner B, et al. Early morphologic and functional changes of atherosclerosis in systemic sclerosis – a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:2119-30. DOI:10.1093/rheumatology/kew236
53. Lurz E, Aeschbacher E, Carman N, et al. Pulse wave velocity measurement as a marker of arterial stiffness in pediatric inflammatory bowel disease: a pilot study. *Eur J Pediatr*. 2017;176(7):983-7. DOI:10.1007/s00431-017-2927-7
54. Cainzos-Achirica M, Glassner K, Zawahir HS, et al. Inflammatory Bowel Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(24):2895-905. DOI:10.1016/j.jacc.2020.10.027
55. Генкель В.В., Шапошник И.И. Воспалительные заболевания кишечника и статины. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):7-13 [Genkel VV, Shaposhnik II. Inflammatory Bowel Disease and Statins. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):7-13 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-1-7-13
56. Kirchgerner J, Nyboe Andersen N, Carrat F, et al; BERENICE study group. Risk of acute arterial events associated with treatment of inflammatory bowel diseases: nationwide French cohort study. *Gut*. 2020;69(5):852-8. DOI:10.1136/gutjnl-2019-318932

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.05.2021



OMNIDOCTOR.RU

Функциональная диспепсия: многоликая проблема гастроэнтерологии

М.А. Осадчук^{✉1}, А.А. Свистунов¹, Д.В. Балашов^{1,2}, М.М. Осадчук²

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

²ГБУЗ «Городская поликлиника №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В статье представлены взгляды на диспепсию в мировой практике, данные о трудностях диагностики и проблеме эффективности различных схем терапии. Особое внимание уделено использованию при функциональной диспепсии фиксированных форм препаратов, в частности Омез® ДСР.

Ключевые слова: диспепсия, функциональная диспепсия, диагностика, лечение, Омез ДСР

Для цитирования: Осадчук М.А., Свистунов А.А., Балашов Д.В., Осадчук М.М. Функциональная диспепсия: многоликая проблема гастроэнтерологии. Терапевтический архив. 2021;93(12):1539–1544. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201190

REVIEW

Functional dyspepsia: a multifaceted problem in gastroenterology

Mikhail A. Osadchuk^{✉1}, Andrei A. Svistunov¹, Dmitrii V. Balashov^{1,2}, Maksim M. Osadchuk²

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

²Moscow City Polyclinic №52, Moscow, Russia

Abstract

The article presents the views on dyspepsia in world practice, data on the difficulties of diagnosis and the problem of the effectiveness of various therapy regimens. Particular attention is paid to the use of fixed forms of drugs for functional dyspepsia, in particular Omez® DSR.

Keywords: dyspepsia, functional dyspepsia, diagnosis, treatment, Omez DSR

For citation: Osadchuk MA, Svistunov AA, Balashov DV, Osadchuk MM. Functional dyspepsia: a multifaceted problem in gastroenterology. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021;93(12): 1539–1544. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201190

Диспепсия является наиболее частой жалобой со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и в мировой популяции ее распространенность колеблется от 20 до 40% [1, 2]. Огромную сложность представляет клиническая интерпретация диспепсии, по которой нельзя убедительно разграничить функциональные проявления заболевания и органические [3].

Понимание диспепсии в мировой практике и ее значение для здравоохранения

Согласно Римским критериям IV пересмотра функциональная диспепсия (ФД) определяется как стойкая или повторяющаяся диспепсия более 3 мес в течение последних 6 мес при отсутствии доказательства ее возможной органической причины при эзофагогастродуоденоскопии и диспепсии, связанной с дефекацией или нарушением стула [4].

В клинических рекомендациях Американского колледжа гастроэнтерологии и Канадской ассоциации гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology/Canadian Association of Gastroenterology – ACG/CAG) по лечению диспепсии она определяется как боль в эпигастрии, продолжающаяся не менее 1 мес и связанная с любым другим симптомом верхних отделов ЖКТ, например, чувством переполнения в эпигастральной области, тошнотой, рвотой или изжогой [5].

Пациентов с диспепсией делят на лиц с неуточненной диспепсией, если они не подвергались исследованию, уточненной при установленной ФД или уточненной, но не относящейся к ФД [6]. Рефрактерная ФД характеризуется наличием постоянных симптомов диспепсии в течение как минимум 8 нед, эти симптомы не купируются при применении не менее 2 схем терапии [7, 8]. Несмотря на наличие

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Осадчук Михаил Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)071-26-26; e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Свистунов Андрей Алексеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., первый проректор ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-1592-5703

Балашов Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, доц., глав. врач ГБУЗ ГП №52, доц. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5533-7597

Осадчук Максим Михайлович – канд. мед. наук, доц., зав. организационно-методическим отд. ГБУЗ ГП №52. ORCID: 0000-0002-8417-5849

✉ **Mikhail A. Osadchuk.** E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Andrei A. Svistunov. ORCID: 0000-0003-1592-5703

Dmitrii V. Balashov. ORCID: 0000-0002-5533-7597

Maksim M. Osadchuk. ORCID: 0000-0002-8417-5849

клинических проявлений заболевания, только 40% пациентов с диспепсией обращаются к врачу, и у каждого третьего из них приходится исключать органическую природу заболевания [9, 10].

Патогенетические аспекты ФД

Желудочная нервно-мышечная дисфункция во многом определяет возникновение и течение ФД [11]. Энтеральная нервная система взаимодействует с центральной нервной системой, проявляясь в виде эмоционального и физиологического стресса, который может оказывать негативное влияние на функционирование секреции и барьера слизистой оболочки за счет нарушения мембранного пищеварения, повышения висцеральной чувствительности, изменения эвакуации содержимого из желудка, ухудшения цитопротективных свойств и кишечного транзита [11–14]. Исследования показали, что дистресс и тревога могут предшествовать симптомам ФД и сопровождать ее [15].

В последние годы появляется все больше данных о роли воспаления и эозинофилии двенадцатиперстной кишки в манифестации ФД [16]. Причина дуоденальной эозинофилии неизвестна, но предполагается, что способствующими факторами выступают повышенная проницаемость двенадцатиперстной кишки, дисфункция тучных клеток и курение [11]. В то же время в консенсусе Объединенной европейской гастроэнтерологии и Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики (European Society of Neurogastroenterology and Motility – ESNM) по ФД роль дуоденальной эозинофилии и воспаления не находит убедительного подтверждения [17].

В настоящее время перенесенный гастроэнтерит может являться причиной развития не только постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (СРК), но и постинфекционной ФД [18]. Систематический обзор и метаанализ 19 исследований показали, что средняя распространенность ФД после перенесенного острого гастроэнтерита составляет примерно 10% [19, 20]. Воспаление двенадцатиперстной кишки, вызванное инфекцией *Helicobacter pylori*, может играть определенную роль в патогенезе ФД и при ее сочетании с СРК [14]. При воспалении тучные клетки и эозинофилы синтезируют и высвобождают фактор роста нервов и нейротрофин, что приводит к локальной гипериннервации тканей и переключению нейрорхимического кода в сторону преимущественной экспрессии нейропептидов, которые локализуются в ноцицептивных нейронах [21, 22]. Эти изменения инициируют висцеральную гиперчувствительность у пациентов с ФД.

У пациентов с СРК и ФД без желудочно-кишечной инфекции в анамнезе минимальное воспаление слизистой оболочки кишечника также может быть связано с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, поскольку кишечная флора существенно влияет на локальный и системный иммунный ответ за счет нарушения мембранного пищеварения [12].

Заслуживают внимания работы, в которых продемонстрирован лавинообразный эффект высвобождения пептидов в кровотоке из энтероэндокринных клеток двенадцатиперстной и тощей кишки при поступлении пищи в данный отдел пищеварительного тракта у пациентов с ФД. При этом инициатором их освобождения выступает мозг, получающий эти сигналы через активацию блуждающего нерва или напрямую через фенестрированную область мозга – так называемую область постrema [23, 24]. При рассмотрении основных звеньев патогенеза остаются дискуссионными вопросы, касающиеся имеющейся симпто-

матики, которая не всегда возникает одновременно у всех пациентов при изменении моторики и чувствительности и не ограничивается только желудком.

Клиническая картина ФД и ее особенности при разных формах заболевания

Пациенты с ФД испытывают симптомы диспепсии чаще, чем здоровые люди, и это определяет суть самой проблемы ФД [25]. Римские критерии IV пересмотра [4] делят ФД на 2 подгруппы: эпигастральный болевой синдромом (ЭБС) и постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС). ЭБС проявляется периодической болью или жжением в эпигастральной области не реже 1 раза в неделю [1]. ППДС определяется как раннее насыщение после приема пищи нормального объема, которое возникает по крайней мере несколько раз в неделю [26].

Нередка ассоциация ФД с другими кишечными и внекишечными заболеваниями, что указывает на «соматизирующее расстройство», подобное СРК [4]. Вместе с тем в рекомендациях ACG/CAG практически отсутствуют какие-либо существенные отличия, позволяющие выделить 2 формы ФД, характеризуя ее как заболевание с доминированием боли в эпигастральной области продолжительностью не менее 1 мес. Однако боль в эпигастральной области всегда остается основной проблемой пациента [5]. Главный акцент на боль, по существу, игнорирует возможность самостоятельного доминирования постпрандиальных симптомов у пациентов с ФД [27]. Высокий уровень перекрытия между ФД и СРК или гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью может быть объяснен общностью этиологических факторов риска и патофизиологических механизмов [12, 28–30].

Трудности диагностики ФД

Диагностическим стандартом, используемым для определения наличия истинной ФД, являются клинические симптомы, а также отсутствие органических заболеваний при эндоскопии [4, 5]. Только у 20% пациентов с ФД симптомы полностью исчезают в долгосрочной перспективе [4]. В исследовании, опубликованном консорциумом Национального института здравоохранения клинических исследований гастропареза, констатируется отсутствие различий у пациентов с ФД и идиопатическим гастропарезом [31]. Другие исследования показали, что более чем у 25% пациентов с ФД отмечалась задержка опорожнения желудка [32], и 86% пациентов с идиопатическим гастропарезом соответствовали критериям симптомов ФД [11, 32].

В связи с высокой частотой встречаемости симптомов диспепсии и относительно низким уровнем чувствительности и специфичности клинических проявлений при разграничении ФД и органической диспепсии и в то же время значительной стоимостью обследования, в рекомендациях ACG/CAG был повышен возрастной порог до 60 лет для обязательного инструментального обследования лиц с наличием клинических проявлений диспепсии [5]. В настоящее время возрастной порог, используемый в руководстве Национального института здравоохранения и повышения квалификации (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) для углубленного обследования лиц с клиническими проявлениями диспепсии, составляет 55 лет [33]. С практической точки зрения заслуживают внимания рекомендации по основным аспектам изучения ФД, предложенные ESNM, которые рекомендуют проведение эзофагогастроэзофагоскопии всем пациентам с ФД (табл. 1) [17].

Обоснованные подходы к терапии ФД

Современные методы лечения ФД демонстрируют лишь умеренную эффективность по сравнению с плацебо, и не все методы лечения эффективны при ФД [34]. Синдром перекрытия ФД с другими функциональными заболеваниями ЖКТ приводит к более серьезным клиническим проявлениям, ухудшению качества жизни и более сложной терапии [17, 35, 36].

В настоящее время отсутствует этиотропная терапия ФД, поэтому лечение в первую очередь должно быть направлено на уже известные патогенетические механизмы и носить симптомно ориентированный характер. Оно должно начинаться с ориентации пациентов на относительно доброкачественный характер заболевания и необходимость проведения долговременной терапии. Учитывая отсутствие этиотропного лечения, фармакологические препараты при ФД следует назначать не более 8–12 нед. Применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) и эрадикация *H. pylori* относятся к вмешательствам, основанным на фактических данных. При рефрактерных формах заболевания эффективными методами лечения выступают трициклические антидепрессанты (ТЦА) и психотерапия.

Эрадикация *H. pylori*. Инфекция *H. pylori* должна быть исключена у всех пациентов с ФД [5, 20, 37]. По данным Киотского согласительного совещания, после успешной проведенной эрадикационной терапии в промежутке от 6 мес до 1 года у части пациентов отмечалось уменьшение или исчезновение симптомов ФД [38]. В рекомендациях ACG/CAG приводится метаанализ, сравнивающий эрадикационную терапию с плацебо и охватывающий 4896 *H. pylori*-положительных пациентов с ФД [5]. Достижение эрадикации *H. pylori* способствовало уменьшению или купированию симптомов диспепсии, которое носило статистически значимый характер.

ИПП часто являются препаратами 1-го выбора для лечения симптомов ФД. Рекомендации, разработанные NICE, предлагают всех пациентов с неуточненной диспепсией лечить ИПП в течение 4 нед и далее продолжить терапию антагонистами H_2 -рецепторов гистамина, если положительный эффект не достигнут [37]. Рекомендации ACG/CAG отличаются тем, что как при неуточненной диспепсии, так и при уточненной ФД ИПП применяются только у пациентов, у которых сохраняется клиническая симптоматика после эрадикационной терапии *H. pylori* или у *H. pylori*-отрицательных больных [5].

Заслуживает внимания Кокрановский обзор по применению ИПП для лечения больных ФД, продемонстрировавший их эффективность по сравнению с плацебо, которая не зависела от дозы или продолжительности терапии [35]. Ранее предполагалось, что ИПП более эффективны для лечения ЭБС, чем ППДС. Действительно, у здоровых добровольцев показано, что подавление продукции соляной кислоты с помощью ИПП может уменьшить сытость после приема пищи, что частично объясняет любое перекрытие симптомов ППДС с ЭБС данными лекарственными средствами [13, 33]. В то же время NICE не рекомендует длительное использование ИПП и предлагает дать пациентам возможность управлять своими собственными симптомами, принимая ИПП «по мере необходимости» [18]. Руководство ACG/CAG советует прекратить прием ИПП, если после 8 нед терапии отсутствует положительный эффект [5].

Антидепрессанты. Кишечно-мозговая ось рассматривается как одна из основных составляющих возникновения и прогрессирования функциональных заболеваний ЖКТ, непосредственно ассоциированная с психическим состоя-

нием и соматизацией, что определило возможность использования антидепрессантов в качестве возможной терапии ФД [33]. В ряде работ подчеркивается, что эффективность антидепрессантов связана с антиангинальным [39] эффектом и расслаблением фундального отдела желудка при ФД [40], при этом только ТЦА достоверно улучшают течение ФД [41]. В рекомендациях ACG/CAG предлагается использовать ТЦА для лечения больных ФД, которые не реагируют на ИПП и эрадикационную терапию *H. pylori*. В противоположность сказанному руководство NICE не рекомендует назначать ТЦА при ФД [42].

Прокинетики. Для пациентов с ФД характерно наличие аномалии опорожнения желудка и его аккомодации, что, безусловно, является основанием для назначения прокинетических препаратов. Эффективность прокинетиков значительно превышает эффект плацебо, и их применение как препарата выбора при ФД, и как 1-я линия терапии при ППДС находит подтверждение в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации [43], ACG/CAG [5] и Римских критериях IV [44].

Среди всех прокинетиков, используемых ранее, лучшие свойства в купировании клинических проявлений показал цизаприд, который, однако, был запрещен из-за повышенного риска сердечных приступов [45, 46]. Метоклопрамид хотя и широко представлен на рынке, не рекомендуется из-за отсутствия широкомасштабных рандомизированных контролируемых испытаний его применения и серьезных побочных эффектов при ФД [15]. В отличие от метоклопрамида домперидон доступен в Великобритании, Европе и Канаде, и в литературе приведены данные клинических испытаний по его применению при ФД [47].

Опубликованный в 2017 г. сетевой метаанализ по оценке различных прокинетиков в терапии ФД, включающий 25 рандомизированных контролируемых испытаний и основанный на результатах оценки поверхности под кумулятивной кривой ранжирования, показал в терапии ФД достаточно высокую эффективность домперидона в отличие от итоприда, акотиамида и плацебо [48]. Рекомендации ACG/CAG приводят данные метаанализа по применению при ФД домперидона, который продемонстрировал статистически значимый терапевтический эффект в купировании симптомов ФД. ACG/CAG рекомендует применение прокинетиков при ФД, если эрадикация инфекции *H. pylori* и терапия ИПП безуспешны, и до того, как будут назначаться ТЦА [5]. С другой стороны, руководство NICE удалило рекомендации по использованию прокинетиков при диспепсии. Однако данная позиция базировалась на основе использования цизаприда, который был запрещен к применению [49]. В противоположность сказанному рекомендации Азиатского консенсусного отчета о функциональной диспепсии – ACFD (Asian Consensus Report on Functional Dyspepsia) поддерживают использование прокинетиков при ФД, подчеркивая результаты исследования акотиамида с участием японских пациентов [37]. В рекомендациях ACG/CAG [5] и в крупном метаанализе продемонстрирована большая эффективность прокинетиков по сравнению с плацебо [3].

Фиксированные комбинации ИПП и прокинетиков оказались самыми эффективными в терапии ФД. В последнем Кокрановском обзоре комбинация ИПП и прокинетики продемонстрировала самую высокую эффективность в терапии ФД (без деления на подтипы) [35]. В этой связи заслуживает особого внимания препарат Омез® ДСР, включающий домперидон в дозе 30 мг и омепразол в дозе 20 мг [50].

Таблица 1. Резюме консенсуса ESNM по ФД [22]**Table 1. Summary of ESNM Consensus on functional dyspepsia [22]**

Номер	Рекомендации
1	Диспепсия относится к симптому или набору симптомов, которые, как считается, исходят из гастродуоденальной области. Раннее насыщение, постпрандиальная полнота, боль и жжение в эпигастрии являются основными диспепсическими симптомами
2	ФД – это состояние, характеризующееся хроническими диспепсическими симптомами при отсутствии органических, системных или метаболических состояний, которые могут объяснить симптомы. Подавляющее большинство пациентов с диспепсическими симптомами и отсутствием тревожных признаков будут идентифицированы как лица с ФД после исследования (если оно будет проведено)
3	Выделяют 2 основных подтипа ФД, которые могут накладываться друг на друга: ППДС, характеризующийся симптомами, вызванными приемом пищи (раннее насыщение, постпрандиальная тяжесть), и ЭБС с болью и/или жжением в эпигастрии
4	Диспепсические симптомы часто сочетаются с другими симптомами, такими как вздутие живота, тошнота и отрыжка. Типичные симптомы рефлюкса и СРК часто сосуществуют с ФД
5	ФД чаще встречается у женщин, чем у мужчин
6	Острая желудочно-кишечная инфекция и тревога – факторы риска развития ФД
7	ФД является основным источником затрат на здравоохранение, самостоятельных затрат для пациентов и потери производительности труда
8	ФД ассоциируется со значительным снижением качества жизни и психосоциальными сопутствующими заболеваниями
9	Потеря массы тела может быть следствием ФД
10	Поведение медицинского консультанта при ФД определяется тяжестью симптомов и их воздействием, а также психосоциальными сопутствующими заболеваниями
11	<i>H. pylori</i> служит причиной симптомов в подгруппе пациентов с диспепсией и нормальной эндоскопией
12	Нарушение аккомодации желудка и задержка его опорожнения, гиперчувствительность к вздутию желудка и нарушение центральной обработки поступающих сигналов из гастродуоденальной области являются патофизиологическими механизмами при ФД
13	Эндоскопия верхних отделов ЖКТ обязательна для установления диагноза ФД, но в первичной медицинской помощи диспепсию можно лечить и без эндоскопии, если нет тревожных факторов риска
14	Каждого пациента с диспепсическими симптомами необходимо проверить на наличие <i>H. pylori</i> . Пациенты с <i>H. pylori</i> -позитивным ФД должны получать эрадикационную терапию. Пациенты с диспепсией и гастритом, ассоциированным с <i>H. pylori</i> , рассматриваются как лица с ФД, если симптомы сохраняются через 6–12 мес после эрадикации. Пациенты с диспепсией и гастритом без <i>H. pylori</i> относятся к лицам с ФД
15	ФД следует подразделить на ЭБС и ППДС для дальнейшего диагностического и терапевтического подхода
16	ИПП-терапия является эффективной терапией ФД
17	Пациенты с ФД при тяжелой потере массы тела могут нуждаться в пищевой поддержке
18	Долгосрочный прогноз при ФД благоприятен у большинства пациентов, продолжительность жизни которых аналогична общей популяции

Домперидон почти не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому не вызывает экстрапирамидных расстройств и почти не вызывает побочных эффектов [6].

Каждая капсула Омез® ДСР содержит омепразол 20 мг (гранулы с кишечнорастворимым покрытием), домперидон 30 мг (гранулы с пролонгированным высвобождением). Суточная доза домперидона модифицированного высвобождения в Омез® ДСР составляет 30 мг*. По данным биоэквивалентных исследований, эта доза при медленном освобождении соответствует дозе 10 мг 3 раза в день и находится в рамках рекомендуемых доз координационной группы по взаимному признанию и децентрализованным процедурам в отношении человека [50].

Нивелирование нежелательного взаимодействия ИПП с прокинетику достигнуто применением омепразола в форме Multiple Unit Pellet System (одинаковые размеры

пеллеты омепразола с кишечнорастворимой оболочкой). В данной комбинации домперидон достигает максимальных концентраций в крови через 30–60 мин, когда омепразол только начинает всасываться в кишечнике (≈30 мин). В препарате Омез® ДСР омепразол и домперидон стимулируют активность друг друга [50]. Омепразол, повышая pH содержимого желудка, нивелирует возможность возникновения энтерогастрального рефлюкса. Домперидон нормализует работу нижнего пищеводного сфинктера, улучшает антродуоденальную координацию, оказывает центральный антиэметический эффект, а омепразол, уменьшая активность соляной кислоты, потенцирует эффект прокинетики [50].

Заключение

Приведенные данные по распространенности диспепсии, ее клинической и экономической значимости

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Омез® ДСР. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/omez-dsr>. Ссылка активна на 23.08.2021.

диктуют необходимость оценки новых подходов к исследованию этиопатогенеза, выработке более четкого определения ФД и оптимизации тактики ведения пациентов с диспепсией, чтобы помочь врачу в выборе оптимальной медицинской помощи, основанной на фактических и эффективных с точки зрения материальных затрат данных. На этом этапе развития клинической медицины ИПП и прокинетики являются основой лечения ФД. В связи с этим предпочтение следует отдавать комбинированным

формам, содержащим прокинетики домперидон и омепразол, которые обладают наименьшими побочными эффектами при длительном применении.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Список сокращений

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИПП – ингибиторы протонной помпы
ППДС – постпрандиальный дистресс-синдром
СРК – синдром раздраженного кишечника
ТЦА – трициклические антидепрессанты
ФД – функциональная диспепсия
ЭБС – эпигастральный болевой синдром

ACG/CAG (American College of Gastroenterology/Canadian Association of Gastroenterology) – Американский колледж гастроэнтерологии/Канадская ассоциация гастроэнтерологов
ESNM (European Society of Neurogastroenterology and Motility) – Европейское общество нейрогастроэнтерологии и моторики
NICE (National Institute for Health and Care Excellence) – Национальный институт здравоохранения и повышения квалификации

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Black CJ, Houghton LA, Ford AC. Insights into the evaluation and management of dyspepsia: recent developments and new guidelines. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1756284818805597. DOI:10.1177/1756284818805597
- Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut.* 2015;64(7):1049-57. DOI:10.1136/gutjnl-2014-307843
- Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, Vakil N. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA.* 2006;295(13):1566-76. DOI:10.1001/jama.295.13.1566
- Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380-92. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.011
- Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(7):988-1013. DOI:10.1038/ajg.2017.154
- Dugan K, Ablah E, Okut H, et al. Guideline Adherence in Dyspepsia Investigation and Treatment. *Kans J Med.* 2020;13:306-10. DOI:10.17161/kjm.vol13.13838
- Miwa H, Kusano M, Arisawa T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol.* 2015;50(2):125-39. DOI:10.1007/s00535-014-1022-3
- Bisschops R, Karamanolis G, Arts J, et al. Relationship between symptoms and ingestion of a meal in functional dyspepsia. *Gut.* 2008;57(11):1495-503. DOI:10.1136/gut.2007.137125
- McBride D, Hardoon S, Walters K, et al. Explaining variation in referral from primary to secondary care: cohort study. *BMJ.* 2010;341:c6267. DOI:10.1136/bmj.c6267
- Lacy BE, Weiser KT, Kennedy AT, et al. Functional dyspepsia: the economic impact to patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(2):170-7. DOI:10.1111/apt.12355
- Harer KN, Hasler WL. Functional Dyspepsia: A Review of the Symptoms, Evaluation, and Treatment Options. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2020;16(2):66-74.
- Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Белостоцкий Н.И., и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения и перспективы цитопротективной терапии. *Терапевтический архив.* 2021;93(2):129-37 [Parfenov AI, Akhmadullina OV, Belostotsky NI, et al. Enteropathy with impaired membrane digestion and the prospects for cytoprotective therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(2):129-37 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.02.200602
- Aro P, Talley NJ, Agréus L, et al. Functional dyspepsia impairs quality of life in the adult population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(11):1215-24. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04640.x
- Wang C, Fang X. Inflammation and Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021;27(2):153-64. DOI:10.5056/jnm20175
- Talley NJ, Ford AC. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1853-63. DOI:10.1056/NEJMr1501505
- Walker MM, Aggarwal KR, Shim LS, et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: confirmation of a positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(3):474-9. DOI:10.1111/jgh.12419
- Wauters L, Dickman R, Drug V, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(3):307-31. DOI:10.1002/ueg2.12061
- National Institute for Health and Care Excellence. Dyspepsia and Gastro-oesophageal Reflux Disease in Adults. Quality Standard QS96. London: NICE, 2015.
- Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(2):177-88. DOI:10.1111/apt.13006
- Meeroff JC, Schreiber DS, Trier JS, Blacklow NR. Abnormal gastric motor function in viral gastroenteritis. *Ann Intern Med.* 1980;92(3):370-3. DOI:10.7326/0003-4819-92-3-370
- Stanzel RDP, Lourenssen S, Blennerhassett MG. Inflammation causes expression of NGF in epithelial cells of the rat colon. *Exp Neurol.* 2008;211(1):203-13. DOI:10.1016/j.expneurol.2008.01.028
- Demir IE, Schäfer KH, Tiefrunk E, et al. Neural plasticity in the gastrointestinal tract: chronic inflammation, neurotrophic signals, and hypersensitivity. *Acta Neuropathol.* 2013;125(4):491-509. DOI:10.1007/s00401-013-1099-4
- Depoortere I. Taste receptors of the gut: emerging roles in health and disease. *Gut.* 2014;63(1):179-90. DOI:10.1136/gutjnl-2013-305112
- Van den Houte K, Scarpellini E, Verbeure W, et al. The Role of GI Peptides in Functional Dyspepsia and Gastroparesis: A Systematic Review. *Front Psychiatry.* 2020;11:172. DOI:10.3389/fpsy.2020.00172
- Miwa H. Why dyspepsia can occur without organic disease: pathogenesis and management of functional dyspepsia. *J Gastroenterol.* 2012;47(8):862-71. DOI:10.1007/s00535-012-0625-9
- Camilleri M, Dubois D, Coulie B, et al. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(6):543-52. DOI:10.1016/s1542-3565(05)00153-9
- Vakil N, Talley N, van Zanten SV, et al. Cost of detecting malignant lesions by endoscopy in 2741 primary care dyspeptic patients without alarm symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(7):756-61. DOI:10.1016/j.cgh.2009.03.031
- Oh JH, Kwon JG, Jung HK, et al. Clinical Practice Guidelines for Functional Dyspepsia in Korea. *J Neurogastroenterol Motil.* 2020;26(1):29-50. DOI:10.5056/jnm19209
- Lee MJ, Jung HK, Lee KE, et al. Degranulated Eosinophils Contain More Fine Nerve Fibers in the Duodenal Mucosa of Patients With

- Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(2):212-21. DOI:10.5056/jnm18176
30. Moayyedi P, Mason J. Clinical and economic consequences of dyspepsia in the community. *Gut.* 2002;50(Suppl. 4):iv10-2. DOI:10.1136/gut.50.suppl_4.iv1
 31. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, et al.; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(1):18-37; quiz 38. DOI:10.1038/ajg.2012.373
 32. Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B, et al. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(4):783-8. DOI:10.1111/j.1572-0241.2003.07389.x
 33. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, et al. The Rome III criteria for the diagnosis of functional dyspepsia in secondary care are not superior to previous definitions. *Gastroenterology.* 2014;146(4):932-40; quiz e14-5. DOI:10.1053/j.gastro.2014.01.014
 34. Wang YP, Herndon CC, Lu CL. Non-pharmacological Approach in the Management of Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2020;26(1):6-15. DOI:10.5056/jnm19005
 35. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD011194. DOI:10.1002/14651858.CD011194.pub
 36. Yamawaki H, Futagami S, Wakabayashi M, et al. Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(1):23-32. DOI:10.1177/2040622317725479
 37. Sonnenberg A, Lash RH, Genta RM. A national study of Helicobacter pylori infection in gastric biopsy specimens. *Gastroenterology.* 2010;139(6):1894-901.e2; quiz e12. DOI:10.1053/j.gastro.2010.08.018
 38. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353-67. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309252
 39. Tack J, Janssen P, Masaoka T, et al. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(11):1239-45. DOI:10.1016/j.cgh.2012.06.036
 40. Vakil N, Halling K, Ohlsson L, Wernersson B. Symptom overlap between postprandial distress and epigastric pain syndromes of the Rome III dyspepsia classification. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):767-74. DOI:10.1038/ajg.2013.89
 41. Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017;66(3):411-20. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310721
 42. National Institute for Health and Care Excellence. Gastro-Oesophageal Reflux Disease and Dyspepsia in Adults: Investigation and Management. Clinical Guideline CG184. London: NICE, 2014.
 43. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(1):50-61 [Ivashkin VT, Mayev IV, Sheptulin AA, et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2017;27(1):50-61 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
 44. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;S0016-5085(16)00223-7. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.032
 45. Bang CS, Kim JH, Baik GH, et al. Mosapride treatment for functional dyspepsia: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(1):28-42. DOI:10.1111/jgh.12662
 46. Quigley EMM. Cisapride: what can we learn from the rise and fall of a prokinetic? *J Dig Dis.* 2011;12(3):147-56. DOI:10.1111/j.1751-2980.2011.00491.x
 47. Doggrell SA, Hancox JC. Cardiac safety concerns for domperidone, an antiemetic and prokinetic, and galactagogue medicine. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(1):131-8. DOI:10.1517/14740338.2014.851193
 48. Yang YJ, Bang CS, Baik GH, et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):83. DOI:10.1186/s12876-017-0639-0
 49. Al Quraan AM, Beriwal N, Sangay P, Namgyal T. The Psychotic Impact of Helicobacter pylori Gastritis and Functional Dyspepsia on Depression: A Systematic Review. *Cureus.* 2019;11(10):e5956. DOI:10.7759/cureus.5956
 50. Карева Е.Н., Сереброва С.Ю. Медикаментозное лечение нарушений моторики желудка – проблемы, пути решения, достижения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;143(7):167-83 [Kareva EN, Serebrova SYu. Challenges in drug treatment of gastric motility disorders. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2017;143(7):167-83 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.09.2021



OMNIDOCOR.RU

Стратегии лечения пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью

С.Н. Терешенко, Т.М. Ускач[✉]

¹ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Фибрилляция предсердий (ФП) связана со значительной заболеваемостью и смертностью, и одним из наиболее важных ее последствий является развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН). ФП и ХСН оказывают взаимное влияние на течение каждого из заболеваний, создавая необходимость тщательного выбора методов лечения пациентов. Статья посвящена вопросам распространенности и прогностического значения сочетания ФП и ХСН. В статье представлены данные метаанализов и регистров, касающиеся ведения этой группы больных. Освещены актуальные проблемы тактики контроля ритма при ФП и сопутствующей ХСН в свете последних исследований и клинических рекомендаций. Изложены особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и ХСН. Особое внимание уделено значению профиля безопасности антикоагулянта с точки зрения риска кровотечений у больных при сочетании двух состояний.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, контроль ритма, антикоагулянтная терапия

Для цитирования: Терешенко С.Н., Ускач Т.М. Стратегии лечения пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью. Терапевтический архив. 2021;93(12):1545–1550. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201205

REVIEW

Treatment strategies for patients with atrial fibrillation and chronic heart failure

Sergei N. Tereshchenko, Tatiana M. Uskach[✉]

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is associated with significant morbidity and mortality and may lead to the development of chronic heart failure (CHF). Each condition predisposes to the other, requiring a careful choice of the treatment strategy. This article is devoted to the prevalence and prognostic implications of both diseases. The article presents data from meta-analyses related to the management of this group of patients. The aspects of rhythm control strategy in AF and concomitant CHF are described according to the recent studies and clinical guidelines. The features of anticoagulant therapy in patients with AF and CHF are outlined. Much attention is given to the importance of the safety profile of the anticoagulant therapy in terms of the bleeding risk in patients with concomitant AF and CHF.

Keywords: atrial fibrillation, chronic heart failure, rhythm control, anticoagulant therapy

For citation: Tereshchenko SN, Uskach TM. Treatment strategies for patients with atrial fibrillation and chronic heart failure. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021;93(12):1545–1550. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201205

Введение

В настоящее время в мире насчитывается примерно 43,6 млн пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [1]. Число пациентов с ФП неуклонно растет, что связано со старением населения в целом. ФП ассоциирована со значительной заболеваемостью и смертностью, и одним из наиболее важных последствий ФП является развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2].

ХСН уже достаточно давно носит характер эпидемии во многих странах мира, в том числе и в России. По доступным статистическим данным, с конца XX в. число пациентов с ХСН в нашей стране увеличилось как минимум вдвое [3]. Возрастает также число больных с ФП, у которых развивается ХСН. Пациенты с ФП имеют значительный риск развития ХСН, он, по некоторым данным, до 5 раз выше, чем в популяции [4].

Эффективное лечение больных с ФП предусматривает комплексный подход, включающий терапию, влияющую на прогноз и качество жизни, а также лечение сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний [1]. Учитывая растущее число пациентов с ФП, с целью увеличения продолжительности жизни важнейшей стратегией лечения является предотвращение инсульта и СН [5].

Наличие у больного одновременно ФП и ХСН усугубляет прогноз и требует тщательного выбора тактики лечения.

Взаимное влияние ФП и СН на течение заболевания, прогноз

По данным Фрамингемского исследования, риск сочетания обоих состояний составляет 41% для пациентов с исходным диагнозом ХСН и 38% – для тех, кто имел сна-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Ускач Татьяна Марковна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФГБУ ДПО РМАНПО. Тел.: +7(495)414-68-38; e-mail: tuskach@mail.ru; ORCID 0000-0003-4318-0315

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии», зав. каф. кардиологии ФГБУ ДПО РМАНПО. ORCID 0000-0001-9234-6129

[✉]Tatiana M. Uskach. E-mail: tuskach@mail.ru; ORCID 0000-0003-4318-0315

Sergei N. Tereshchenko. ORCID 0000-0001-9234-6129

чала только ФП, при этом у 21% больных оба состояния диагностировали одновременно [6]. Последующий анализ данных этого исследования с 1980 по 2012 г., учитывая фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), показывает тенденцию к более сильной связи ФП с ХСН с сохраненной ФВЛЖ (отношение рисков – ОР 2,34; 95% доверительный интервал – ДИ 1,48–3,70) по сравнению с ХСН со сниженной ФВЛЖ (ХСНнФВ): ОР 1,32; 95% ДИ 0,83–2,10 [7].

В крупном исследовании в США, изучавшем риск развития ХСН у пациентов с ФП в течение 13 лет, частота появления ХСН составила 21% в среднем за 3,7 года. Среди больных с ФП, у которых развилась ХСН, в 61% случаев имели сохраненную ФВЛЖ и 39% – сниженную [8].

ФП и ХСН имеют общие факторы риска, к которым помимо возраста, наследственности и образа жизни пациента относятся гипертония, ишемическая болезнь сердца, патология клапанов, сахарный диабет и обструктивное апноэ сна [9]. Общие механизмы развития, при которых каждое из состояний предрасполагает к развитию другого и взаимодействие 2 заболеваний представляет так называемый «порочный круг» [10]. Взаимное влияние 2 заболеваний отражено на рис. 1 [11].

Негативный прогноз ФП изучен в многочисленных анализах и на большом числе больных. Пятилетняя смертность у пациентов с ФП старше 65 лет приближается к 50% [12]. ХСН в свою очередь является сердечно-сосудистым заболеванием с одним из самых неблагоприятных прогнозов [13].

Взаимное влияние ФП и ХСН на увеличение смертности зависит от времени развития каждого из состояний. Так, в Фрамингемском исследовании у больных с ФП развитие ХСН резко повышает количество летальных исходов, тогда как у пациентов с ХСН присоединение ФП усугубляет прогноз, но в значительно меньшей степени [6]. По результатам европейского регистра, включившего 14 964 пациента и изучавшего влияние ФП на отдаленный (в среднем 2,2 года наблюдения) прогноз при ХСН со сниженной, промежуточной и сохраненной ФВЛЖ, распространенность ФП составила 27, 29 и 39% соответственно в каждой из групп больных. По сравнению с синусовым ритмом ФП связана с худшими отдаленными сердечно-сосудистыми исходами при всех типах ХСН. Частота наступления событий существенно выше у пациентов с ХСНнФВ. При проведении многофакторного статистического анализа в данном регистре получено статистически значимое влияние ФП на частоту госпитализаций и смертность у больных с сохраненной и промежуточной ФВЛЖ, тогда как при ХСНнФВ подобной зависимости не продемонстрировано [14].

В регистре ORBIT-AF, где участвовали 6545 пациентов с ФП в течение 2 лет, развитие ХСН зарегистрировано у 236 (3,6%) больных. Вероятность госпитализации таких пациентов выше в 3 раза, а риск смерти от всех причин – почти в 2 раза по сравнению с больными без признаков ХСН [15].

Российский регистр РИФ-ХСН продемонстрировал высокую частоту повторных госпитализаций у пациентов с ХСН и ФП (57,2% в течение 1 года) и значительное увеличение риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ХСНнФВ по сравнению с ХСН с промежуточной и сохраненной ФВЛЖ при сопоставимом риске развития инсульта и тромбоэмболических осложнений во всех подгруппах [16].

В регистре, проведенном в Западной Австралии, С. Weber и соавт. изучались предикторы развития ХСН у больных, госпитализированных с ФП [17]. Из 52 447 наблюдаемых пациентов 6153 (11,7%) больных госпитализировали по поводу ХСН впервые в течение 3 лет. У пациен-



Рис. 1. Взаимосвязь патофизиологических механизмов ФП и ХСН [11] (адаптировано).

Fig. 1. The relationship between the pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation and chronic heart failure [11] (adapted).

тов, госпитализированных с ХСН, риск смерти в течение этого периода наблюдения увеличился в 3 раза. Интересным наблюдением данного регистра явилось шестикратное повышение риска смерти у молодых больных с ФП (молочные 55 лет), госпитализированных по поводу ХСН, по сравнению с теми, у которых не было ХСН.

Таким образом, пациенты с ХСН и ФП составляют наиболее прогностически неблагоприятную когорту больных, при лечении которых необходимо учитывать взаимное влияние обоих заболеваний и стремиться к применению всех современных возможностей лечения каждого из них.

Тактика контроля ритма у пациентов с ФП и СН

Для пациентов с ХСН имеются существенные ограничения в лекарственной терапии ФП. При ХСНнФВ контроль ритма с помощью антиаритмических препаратов не приводит к улучшению исходов по сравнению с контролем частоты, как показали в исследовании AFFIRM [18]. Степень контроля ритма, достигаемая с помощью антиаритмической терапии, в большинстве случаев при ХСН не является оптимальной, при этом их назначение сопровождается клинически значимыми побочными эффектами [19]. Большинство работ по значению удержания синусового ритма у больных с ХСН и ФП провели до распространения катетерной абляции (КА) как метода лечения нарушений ритма.

В настоящее время контроль ритма у пациентов с ХСНнФВ возможен только с применением β-адреноблокаторов и амиодарона [1]. Однако известно, что применение амиодарона для контроля ритма не снижает сердечно-сосудистую смертность и частоту госпитализаций при ХСНнФВ [20].

КА превосходит антиаритмическую терапию в обеспечении контроля ритма у больных с ФП, улучшает клиническое состояние и качество жизни, а также сокращение числа госпитализаций и использования ресурсов здравоохранения [21–24].

Потенциальная польза от КА у пациентов с ФП и ХСН полностью не определена. В метаанализе 7 рандомизированных контролируемых исследований, включивших 856 больных, оценивались эффективность и безопасность КА у пациентов с ХСНФВ (429 – с проведенной КА и 427 – на медикаментозной терапии) [25]. Применение хирургического лечения ФП связано со значительным снижением смертности (ОР 0,50; 95% ДИ 0,34–0,74; $p=0,0005$) и госпитализации по поводу ХСН (ОР 0,56; 95% ДИ 0,44–0,71; $p<0,0001$). Кроме того, КА привела к существенному повышению ФВЛЖ (средневзвешенная разница 7,48; 95% ДИ 3,71–11,26; $p<0,0001$).

Наиболее значимым рандомизированным исследованием применения КА ФП при ХСНФВ является CASTLE-AF [26]. В него включались больные с ХСН II–IV функционального класса, ФВЛЖ \leq 35%, имплантированным кардиовертером-дефибриллятором и симптомной ФП. Через 3 года наблюдения частота наступления первичной конечной точки (смерть от всех причин и госпитализация по причине ХСН) составила 28,5% случаев в группе КА, в контрольной группе – 44,6%, (отношение шансов – ОШ 0,62; 95% ДИ 0,43–0,87; $p=0,007$). Существенно ниже на фоне КА была как смертность от всех причин (13,4% против 25% в группе контроля, ОШ 0,53; 95% ДИ 0,32–0,86; $p=0,01$), так и частота госпитализаций по поводу декомпенсации СН (20,7% против 35,9%; ОШ 0,59; 95% ДИ 0,37–0,83; $p=0,004$). Это исследование дало основания говорить об улучшении прогноза у пациентов с ХСН и ФП при применении КА.

В исследовании AMICA с участием больных с персистирующей ФП и тяжелой ХСН (медиана ФВЛЖ составляла 27,6%) не получили статистически значимых различий по первичной конечной точке (повышение ФВЛЖ через 1 год наблюдения) на фоне проведения КА или медикаментозной терапии амиодароном: прирост в группе КА составил 8,8% (95% ДИ 5,8–11,9%), в группе терапии – -7,3% (95% ДИ 4,3–10,3%); $p=0,36$ [27]. Авторы связывают такой результат с клинической тяжестью ХСН. Однако важным результатом этого исследования является тот факт, что ФВЛЖ существенно выросла у всех пациентов на фоне восстановления синусового ритма.

В известном исследовании SAVANA в группе больных с ХСН и проведенной КА наблюдалось снижение первичной комбинированной конечной точки (которая состояла из смерти, инсульта, серьезного кровотечения или остановки сердца) на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,41–0,99) и смертности от всех причин на 43% (ОР 0,57; 95% ДИ 0,33–0,96) по сравнению с группой консервативного лечения в течение периода наблюдения в среднем 48,5 мес. У пациентов с ХСН в этом исследовании уменьшалось также количество рецидивов ФП после абляции (ОР 0,56; 95% ДИ 0,42–0,74) [28].

Как продемонстрировало большинство исследований, контроль ритма, включая КА, может уменьшить бремя ФП у больных с ХСН и иметь важное прогностическое значение, особенно у пациентов с тахикардической кардиомиопатией [29].

Антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП и СН

Безусловно, качественное лечение ФП должно начинаться с назначений антикоагулянтной терапии (АКТ) [1]. Одними из важнейших вопросов в тактике ведения больных с ФП и ХСН, особенно учитывая проводимые все чаще манипуляции, такие как кардиоверсия или КА, являются

правильное назначение АКТ и динамическое наблюдение пациентов на фоне применения препаратов.

Существование ФП и ХСН связано с высоким риском развития инсульта, который не различается при любой ФВЛЖ, и, соответственно, еще большим увеличением смертности [30, 31].

Нерегулярный желудочковый ритм во время ФП может увеличить давление в легочных капиллярах, привести к нарушению гомеостаза и изменить общий гемодинамический статус. Существенную роль играет и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и цитокинов при ХСН. В целом гемодинамические, нейрогормональные и электрофизиологические факторы, взаимно усугубляющие патологические процессы при сочетании ФП и ХСН, создают условия для активации всех компонентов триады Вирхова, что делает больных более склонными к образованию тромбов [30].

В уже упоминавшемся регистре ORBIT-AF [15] показано, что у пациентов с ФП и ХСН усугубление прогноза заболевания связано помимо прочих факторов с риском развития кровотечений.

При наличии ХСН всем больным с ФП будут показаны АК для профилактики инсульта, при этом рекомендованы в первую очередь прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) [1]. Российские рекомендации по лечению пациентов с ХСН при АКТ у больных с ФП отдают предпочтение назначению ПОАК в связи с меньшим риском развития инсульта, геморрагических интракраниальных осложнений и смерти [13].

Во все клинические исследования применения ПОАК при ФП включались пациенты с ХСН, и опубликовано множество анализов АКТ у этой группы больных [32–35].

Проблема эффективности и безопасности применения ПОАК в субпопуляции пациентов с ХСН продолжает активно изучаться.

В недавний метаанализ применения ПОАК у больных с ФП и ХСН, проведенный китайскими авторами, включили 9 исследований. По сравнению с применением варфарина использование ПОАК сопровождалось аналогичным или более низким риском тромбоэмболических событий и кровотечений у пациентов с ХСН [36].

Для больных с ХСН особенно важным является профиль безопасности АК с точки зрения риска кровотечений. В наблюдательном исследовании реальной клинической практики, включившем данные 45 361 пациента в США, оценивалась безопасность АКТ аписабаном, дабигатраном, ривароксабаном и варфарином в течение 1 года наблюдения. Большое кровотечение определили как требующее госпитализации. При назначении аписабана и дабигатрана риск больших кровотечений снижался (ОР 0,53; 95% ДИ 0,39–0,71 и ОР 0,69; 95% ДИ 0,50–0,96 соответственно), тогда как терапия ривароксабаном (ОР 0,98; 95% ДИ 0,83–1,17) не сопровождалась статистически значимой разницей в риске кровотечения по сравнению с варфарином [37]. При сравнении безопасности трех ПОАК между собой аписабан статистически значимо превзошел ривароксабан по снижению риска больших кровотечений (ОР 1,82; 95% ДИ 1,36–2,43). В сопоставлении с дабигатраном при применении аписабана оказалось меньше кровотечений, но статистически незначимо (ОР 1,41; 95% ДИ 0,93–2,14). Разницы между дабигатраном и ривароксабаном не получено (ОР 1,05; 95% ДИ 0,74–1,49).

В анализе исследования ARISTOTLE показано, что риск сердечно-сосудистых осложнений или смерти выше при наличии ХСН. Снижение риска событий при примене-

нии апиксабана по сравнению с варфарином сопоставимо как у пациентов с ХСН, так и больных без ХСН [38]. Апиксабан превосходит варфарин по эффективности и безопасности с наибольшей абсолютной пользой при наивысшем риске у больных с дисфункцией ЛЖ.

Учитывая, что возраст является важнейшим фактором риска, влияющим на прогноз у пациентов при сочетании ФП и ХСН, безопасность АКТ у пожилых пациентов имеет большое значение при выборе препарата. В ретроспективном когортном исследовании больных с ФП старше 65 лет, включенных в программу Medicare в США, проанализировали данные пациентов, получавших варфарин ($n=183\ 318$) дабигатран ($n=86\ 198$), ривароксабан ($n=106\ 389$) или апиксабан ($n=73\ 039$). Оценивались такие события, как тромбоэмболический инсульт, внутричерепное кровоизлияние, большое экстракраниальное кровотечение и смерть от всех причин на каждом из ПОАК по сравнению с варфарином и между собой [39]. Частота инсульта, внутричерепного кровоизлияния и смертность от всех причин были самыми высокими в группе варфарина, в то время как частота крупных экстракраниальных кровотечений была самой высокой при приеме ривароксабана. Риск серьезного экстракраниального кровотечения значительно снижился при применении апиксабана и был аналогичен варфарину для дабигатрана. Риск желудочно-кишечных кровотечений, на которые пришлось 82% экстракраниальных кровотечений, увеличивался при приеме дабигатрана и ривароксабана и снижался на апиксабана по сравнению с варфарином. ПОАК имели сопоставимые показатели по частоте развития инсульта, по смертности от всех причин ривароксабан показал увеличение риска по сравнению с апиксабаном (ОР 1,23; 95% ДИ 1,09–1,38) и дабигатраном (ОР 1,12; 95% ДИ 1,01–1,24). Назначение дабигатрана связано со снижением риска внутричерепного кровоизлияния (ОР 0,70; 95% ДИ 0,53–0,94) и со значительным увеличением риска большого экстракраниального кровотечения (ОР 2,04; 95% ДИ 1,78–2,32) по сравнению с апиксабаном. Проведенный *post hoc*-анализ сравнения дабигатрана с апиксабаном показал смещение профиля эффективности – безопасности по сумме риска тромбоэмболического инсульта и внутричерепного кровоизлияния в пользу апиксабана [39].

В ретроспективном обсервационном исследовании ARISTOPHANES изучалась частота возникновения инсульта/системной тромбоэмболии и больших кровотечений в популяции пациентов с ФП [40]. В 6 согласованных когорт (парно сравнивались апиксабан, дабигатран, ривароксабан и варфарин) вошли в общей сложности 434 046 больных. Назначение ПОАК связано с более низкой частотой инсульта/системной тромбоэмболии по сравнению с варфарином. Апиксабан и дабигатран имели более низкие показатели кровотечений, а ривароксабан – более высокий по сравнению с варфарином. При назначении апиксабана частота инсульта/системной тромбоэмболии и большого кровотечения была ниже по сравнению с дабигатраном и ривароксабаном (рис. 2). Таким образом, в этом исследовании с большой статистической мощностью убедительно показали преимущество ПОАК перед варфарином и лучший профиль эффективности/безопасности для апиксабана.

При применении всех ПОАК в реальной клинической практике всегда необходимо учитывать функцию почек, а у пациентов с ХСН в большом проценте случаев имеет место почечная дисфункция, что, безусловно, повышает риск кровотечения, сводя на нет некоторые из преимуществ ПОАК перед варфарином в этой группе больных. В ретроспективном когортном исследовании изучили частоту кровотечений

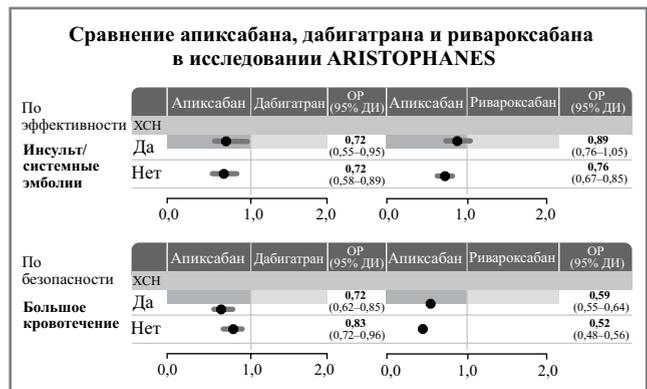


Рис. 2. Сравнение по частоте инсультов/системной тромбоэмболии и большим кровотечениям при приеме апиксабана, дабигатрана и ривароксабана [40] (адаптировано).

Fig. 2. Comparison of the incidence of strokes / systemic thromboembolism and major bleeding with apixaban, dabigatran and rivaroxaban [40] (adapted).

у пациентов с ФП и ХСН, принимавших различные АК, среди которых почти половина имели хроническую болезнь почек [41]. Назначение апиксабана и дабигатрана связано с более низким риском больших кровотечений и смерти по сравнению с варфарином. Назначение ривароксабана не приводило к подобному результату. Умеренная/тяжелая хроническая болезнь почек наблюдалась почти у 48,7% больных и связана с повышенным риском кровотечения при применении ПОАК (на варфарине подобной тенденции не было). Однако в целом смертность и частота кровотечений при применении ПОАК оставались ниже, чем на варфарине, для всех пациентов независимо от функции почек. Эти результаты говорят о важности оценки в первую очередь безопасности АК при выборе препарата для профилактики инсульта в группе пациентов с ФП и ХСН.

У больных с ФП и ХСН при назначении АКТ необходимо учитывать не только риск возможных кровотечений, но и соотношение эффективность/безопасность препарата. Так, в метаанализе, сравнившем 4 ПОАК у пациентов с ХСН, подтвердилась исходно ожидаемая более высокая эффективность дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день (площадь под кривой распределения – SUCRA 0,82) и апиксабана (SUCRA 0,81), далее со значительно менее убедительными показателями следовали эдоксабан в дозе 60 мг 2 раза в день (SUCRA 0,57) и ривароксабан (SUCRA 0,52) [42]. Однако с точки зрения безопасности для предотвращения крупного кровотечения эдоксабан в сниженной дозе 30 мг 2 раза в день (SUCRA 0,99) оказался самым безопасным препаратом, далее наиболее безопасным признан апиксабан в обычной дозе (SUCRA 0,71), затем эдоксабан в дозе 60 мг 2 раза в день (SUCRA 0,59) и дабигатран 150 мг 2 раза в день (SUCRA 0,55). В заключение данной работы авторами предлагается следующая последовательность выбора ПОАК для предотвращения инсульта, системной эмболии и крупных кровотечений у пациентов с ФП и ХСН: апиксабан, эдоксабан – 60 мг 2 раза в день и дабигатран – 150 мг 2 раза в день [42].

Принимая во внимание прогностическую важность синусового ритма для пациентов с ХСН, особое место в лечении занимает АКТ во время таких процедур, как кардиоверсия и КА ФП.

Все ПОАК достаточно хорошо изучены в исследованиях по их применению во время вмешательств. Метаанализ

7 исследований с участием 7588 больных показал, что ПОАК и варфарин имеют сопоставимую эффективность и безопасность у пациентов с ФП, перенесших кардиоверсию [43]. Современные рекомендации говорят о назначении всех ПОАК при подготовке к плановой кардиоверсии у ранее не принимавших АК больных и продолжении терапии ПОАК при проведении процедуры [1, 44].

Проведение КА связано с увеличением риска как кровотечений, так и тромбоэмболических осложнений. Исследования VENTURE-AF (ривароксабан), RE-CIRCUIT (дабигатран) и AXAFA-AFNET 5 (апиксабан) продемонстрировали как минимум не уступающие варфарину безопасность и эффективность у пациентов с ФП, подвергшихся КА [45].

При планируемой КА у больных с ФП рекомендуется выполнение процедуры КА без отмены ПОАК или отмена одной или двух доз препарата перед КА ФП с возобновлением приема после КА [1, 44]. У пациентов с ХСН и ФП важно учитывать при проведении процедуры дополнительные риски кровотечений, связанные с ХСН, и, соответственно, назначать наиболее безопасную терапию. Непрерывный прием апиксабана во время КА изучен в недавнем проспективном нерандомизированном когортном исследовании, проведенном в Японии и включившем 259 больных. Пациенты получали апиксабан или варфарин в течение всего периода наблюдения, включая утро перед процедурой КА. Результаты показали безопасность и эффектив-

ность непрерывного апиксабана для больных, перенесших КА ФП, сопоставимые с варфарином [46].

Заключение

Пациенты с сочетанием ФП и ХСН составляют значительную часть кардиологических больных в реальной клинической практике. По мере старения населения число таких пациентов будет увеличиваться. Принимая во внимание неблагоприятный прогноз у этой группы больных, необходимы совершенствование подходов к их лечению и использование всех современных возможностей для снижения смертности. Проведенные исследования показывают важность контроля ритма для пациентов с ХСН. В то же время продолжительность жизни больных с ФП напрямую зависит от качественной профилактики тромбоэмболических осложнений. У пациентов с ФП и ХСН приоритет в АКТ следует отдавать препаратам, эффективным в профилактике инсульта, снижающим смертность, при этом имеющим максимальную безопасность. Учитывая данные метаанализов, таким препаратом может являться апиксабан.

Конфликт интересов. Статья опубликована при поддержке компании Pfizer. Мнение авторов может не совпадать с мнением компании Pfizer.

Conflict of interests. This article was published with the support of Pfizer. Authors' opinions may not reflect those of Pfizer.

Список сокращений

АК – антикоагулянт
АКТ – антикоагулянтная терапия
ДИ – доверительный интервал
КА – катетерная абляция
ОР – отношение рисков
ОШ – отношение шансов

ПОАК – пероральный антикоагулянт
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФП – фибрилляция предсердий
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European association for Cardio-Thoracic surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-60. DOI:10.1161/CIR.0000000000000350
- Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8:7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2016;8:7-13 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
- Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2016;354:i4482. DOI:10.1136/bmj.i4482
- Chua W, Fabritz L. Heart failure in patients with atrial fibrillation: why it matters now more than ever. *Heart*. 2021;107(16):heartj.nl-2021-319145. DOI:10.1136/heartjnl-2021-319145
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(23):2920-5. DOI:10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E
- Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484-92. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614
- Chamberlain AM, Gersh BJ, Alonso A, et al. No decline in the risk of heart failure after incident atrial fibrillation: a community study assessing trends overall and by ejection fraction. *Heart Rhythm*. 2017;14(6):791-8. DOI:10.1016/j.hrthm.2017.01.031
- Karnik AA, Gopal DM, Ko D, et al. Epidemiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Growing and Important Problem. *Cardiol Clin*. 2019;37(2):119-29. DOI:10.1016/j.ccl.2019.01.001
- Cha YM, Redfield MM, Shen WK, Gersh BJ. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: a vicious electromechanical cycle. *Circulation*. 2004;109:2839-43. DOI:10.1161/01.CIR.0000132470.78896.A8
- Tsigkas G, Apostolos A, Despotopoulos S, et al. Heart failure and atrial fibrillation: new concepts in pathophysiology, management, and future directions. *Heart Fail Rev*. 2021. DOI:10.1007/s10741-021-10133-6
- Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, et al. Clinical course of atrial fibrillation in older adults: the importance of cardiovascular events beyond stroke. *Eur Heart J*. 2014;35(4):250-6. DOI:10.1093/eurheartj/eh483
- Терещенко С.Н., Галевич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083 [Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
- Zafir B, Lund LH, Laroche C, et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J*. 2018;39:4277-84. DOI:10.1093/eurheartj/ehy626
- Pandey A, Kim S, Moore C, et al. Predictors and Prognostic Implications of Incident Heart Failure in Patients With Prevalent Atrial Fibrillation. *JACC Heart Fail*. 2017;5(1):44-52. DOI:10.1016/j.jchf.2016.09.016

16. Zhiron I, Safronova N, Osmolovskaya Y, et al. Predictors of Unfavorable Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation and Concomitant Heart Failure with Different Ejection Fractions: RIF-CHF Register One-Year Follow-Up. *Cardiol Res Pract.* 2019;2019:1692104. DOI:10.1155/2019/1692104
17. Weber C, Hung J, Hickling S, et al. Incidence, predictors, and mortality risk of new heart failure in hospitalised atrial fibrillation. *BMJ Heart.* 2021;16:107. DOI:10.1136/heartjnl-2020-318648
18. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al.; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1825-33. DOI:10.1056/NEJMoa021328
19. Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Circulation.* 2012;125(2):381-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019927
20. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358(25):2667-77. DOI:10.1056/NEJMoa0708789
21. Haegeli LM, Calkins H. Catheter ablation of atrial fibrillation: an update. *Eur Heart J.* 2014;35(36):2454-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehu291
22. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (raft-2): a randomized trial. *JAMA.* 2014;311(7):692-700. DOI:10.1001/jama.2014.467
23. Amit G, Nyong J, Morillo CA. Efficacy of catheter ablation for nonparoxysmal atrial fibrillation. *JAMA Cardiol.* 2017;2(7):812-3. DOI:10.1001/jamacardio.2017.0901
24. Samuel M, Tsadok AM, Joza J, et al. Catheter ablation for the treatment of atrial fibrillation is associated with a reduction in health care resource utilization. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(7):733-41. DOI:10.1111/jce.13225
25. Alturki A, Proietti R, Dawas A, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19:18. DOI:10.1186/s12872-019-0998-2
26. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al.; CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;378:417-27. DOI:10.1056/NEJMoa1707855
27. Kuck KH, Merkely B, Zahn R, et al. Catheter ablation versus best medical therapy in patients with persistent atrial fibrillation and congestive heart failure: the randomized AMICA trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12:e007731. DOI:10.1161/CIRCEP.119.007731
28. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH et al. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results From the CABANA Trial. *Circulation.* 2021;143(14):1377-90. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991
29. Mulder BA, Rienstra M, Gelder IC, Blaauw Y. Update on management of atrial fibrillation in heart failure: a focus on ablation. *Heart.* 2021;heartjnl-2020-318081. DOI:10.1136/heartjnl-2020-318081
30. Zhao L, Wang WYS, Yang X. Anticoagulation in atrial fibrillation with heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2018;23(4):563-71. DOI:10.1007/s10741-018-9693-0
31. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, et al. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(3):295-301. DOI:10.1093/eurjhf/hfs005
32. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med.* 2009;361:1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561
33. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Engl J Med.* 2011;365:883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638
34. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039
35. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-104. DOI:10.1056/NEJMoa1310907
36. Chen F, Zhou Y, Wan Q, et al. Effect of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in heart failure patients with atrial fibrillation. *Heart Fail Rev.* 2021;26(6):1391-7. DOI:10.1007/s10741-020-09946-8
37. Lip GY, Keshishian A, Kamble S, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost.* 2016;116(05):975-86. DOI:10.1160/TH16-05-0403
38. McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, et al. Left Ventricular Systolic Dysfunction, Heart Failure, and the Risk of Stroke and Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation Insights From the ARISTOTLE Trial. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):451-60. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000143
39. Graham DJ, Baro E, Zhang R, et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am. J. Med.* 2019;132:596-604. DOI:10.1016/j.amjmed.2018.12.023
40. Lip GYH, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. The ARISTOPHANES Study. *Stroke.* 2018;49(12):2933-44. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.020232
41. Jackevicius CA, Lu L, Ghaznavi Z, Warner AL. Bleeding Risk of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Heart Failure And Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2021;14(2):e007230. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007230
42. Jina H, Zhub K, Wang L, et al. Efficacy and safety of non-vitamin K anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: A network meta-analysis. *Thromb Res.* 2020;196:109-19. DOI:10.1016/j.thromres.2020.08.021
43. Telles-Garcia N, Dahal K, Kocherla C, et al. Non-vitamin K antagonists oral anticoagulants are as safe and effective as warfarin for cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;268:143-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.04.034
44. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4594 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2021;26(7):4594 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594
45. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39:1330-93. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136
46. Osaka Y, Ono Y, Tao S, et al. Feasibility and safety of uninterrupted apixaban in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020;58(1):35-41. DOI:10.1007/s10840-019-00563-6

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.10.2021



OMNIDOCTOR.RU



Хондроитина сульфат в терапии пациентов с хронической болью при остеоартрите в свете актуальных клинических рекомендаций

О.А. Шавловская[✉]

АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва, Россия

Аннотация

Несомненный интерес вызывает поиск новых препаратов, сопоставимых по эффективности с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), но с более безопасным профилем применения. НПВП характеризуются хорошим обезболивающим эффектом благодаря модуляции метаболизма простагландинов посредством ингибирования циклооксигеназы-2. Одним из перспективных направлений фармакотерапии дегенеративно-дистрофических поражений суставов является использование симптоммодифицирующих препаратов замедленного действия, к которым относится хондроитина сульфат (ХС). ХС обладает антирезорбтивной активностью, противовоспалительным действием и антиинфламэйджинг-эффектом. Помимо прямого воздействия на выраженность болевого синдрома ХС оказывает еще и модулирующее влияние на уровень системного воспаления ткани хряща. Согласно мнению экспертов международных и российских обществ ХС фармацевтического рецептурного качества составляет базовую часть лечения остеоартрита. Одним из преимуществ ХС перед НПВП является сохранение эффекта в течение 2–4 мес после проведенного лечения. На фоне применения ХС возможно снижение дозы или полная отмена НПВП, что способствует снижению частоты нежелательных явлений, связанных с их приемом. ХС обладает благоприятным профилем безопасности, что важно для пациентов пожилого возраста и с коморбидными заболеваниями (кардиопротективное действие). Препараты ХС могут назначаться перорально, внутримышечно, внутрисуставно и в комбинации разных способов введения. На территории Российской Федерации проведено несколько клинических исследований, в том числе рандомизированное, по назначению ХС (Хондрогард). Парентеральный ХС включен в клинические рекомендации Минздрава России по лечению пациентов с остеоартритом: «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста» 2020 г., «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста» 2020 г., «Гонартроз» 2021 г., «Коксартроз» 2021 г.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, остеоартрит, симптоммодифицирующие препараты, болезньюмодифицирующая терапия, хондроитина сульфат, Хондрогард, глюкозамина сульфат

Для цитирования: Шавловская О.А. Хондроитина сульфат в терапии пациентов с хронической болью при остеоартрите в свете актуальных клинических рекомендаций. Терапевтический архив. 2021;93(12):1551–1555. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201241

REVIEW

Chondroitin sulfate in therapy osteoarthritis chronic pain patients according to actual clinical recommendations

Olga A. Shavlovskaya[✉]

International University of Restorative Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Of undoubted interest is the search for new drugs comparable in effectiveness to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), but with a safer application profile. NSAIDs are characterized by a good analgesic effect due to the modulation of prostaglandin metabolism by inhibition of cyclooxygenase-2. One of the promising directions of pharmacotherapy of degenerative-dystrophic joint lesions is the use of symptom-modifying drugs of delayed action, which include chondroitin sulfate (CS). CS has antiresorptive activity, anti-inflammatory and anti-inflaming effects. In addition to the direct effect on pain syndrome severity, he also have a modulating level effect of systemic inflammation of cartilage tissue. According to experts of international and Russian societies, pharmaceutical prescription-quality CS is a basic part of the treatment of osteoarthritis. One of the advantages of CS over NSAIDs is the preservation of the effect for 2–4 months after the treatment. Against the background of the use of CS, it is possible to reduce the dose or completely cancel NSAIDs, which helps to reduce the frequency of adverse events associated with their intake. CS has a favorable safety profile, which is important for elderly patients and those with comorbid diseases (cardioprotective effects). CS drugs can be administered per orally, intramuscularly, intra-articularly and in combination with different administration methods. Several clinical trials of CS (Chondrogard), including randomized, were conducted in Russia. The Russia Health Ministry approved the appointment of parenteral CS in clinical guidelines: "Chronic pain in elderly and senile patients" (2020), "Falls in elderly and senile patients" (2020), "Knee osteoarthritis" (2021), "Hip osteoarthritis" (2021).

Keywords: chronic pain syndrome, osteoarthritis, symptom-modifying drugs, disease-modifying therapy, chondroitin sulfate, Chondrogard, glucosamine sulfate

For citation: Shavlovskaya OA. Chondroitin sulfate in therapy osteoarthritis chronic pain patients according to actual clinical recommendations. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021;93(12):1551–1555. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201241

Введение

Более 500 млн людей во всем мире страдают остеоартритом (ОА). Число заболевших ОА с 1990 по 2019 г. выросло на 48% по данным за 2019 г. ОА занимает 15-е место

по количеству лет, прожитых населением с инвалидностью (Years Lived with Disability – YLD) [1]. В последнем исследовании глобального бремени болезней (Lancet-Global Burden of Disease study) боль в нижней части спины выделена как

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Шавловская Ольга Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. организации медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения АНО ВО МУВМ. Тел.: +7(925)383-98-73; e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru; ORCID: 0000-0003-3726-0730

[✉]Olga A. Shavlovskaya. E-mail: shavlovskaya@1msmu.ru; ORCID: 0000-0003-3726-0730

самая частая причина лет, прожитых с инвалидностью [2]. Хроническая боль в нижней части спины является частой причиной инвалидности и представляет собой медицинское, социальное и экономическое бремя во всем мире [3].

Перспективы развития новых методов лечения ОА

Несомненный интерес вызывает поиск новых препаратов, сопоставимых по эффективности с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), но с более безопасным профилем применения. НПВП характеризуются хорошим обезболивающим эффектом благодаря модуляции метаболизма простагландинов посредством ингибирования циклооксигеназы-2. Одним из перспективных направлений фармакотерапии дегенеративно-дистрофических поражений суставов является использование симптоммодифицирующих препаратов, или препаратов замедленного действия симптоматической терапии ОА (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis – SYSADOA) [4], которые выделены в отдельную группу лекарственных препаратов (ЛП) Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism – EULAR) [5] и включены в рекомендации российских и зарубежных руководств по лечению ОА и иных дегенеративно-дистрофических заболеваний наряду с немедикаментозными методами терапии [6].

К препаратам с симптоммодифицирующим действием относятся хондроитина сульфат (ХС), который обладает антирезорбтивной активностью, противовоспалительным и антивозрастным эффектом. ХС, помимо прямого воздействия на выраженность болевого синдрома (БС), оказывает еще и модулирующее влияние на уровень системного воспаления. ХС фармацевтического качества назначается по зарегистрированным в инструкции показаниям. Основные эффекты ХС играют роль в ремоделировании тканей, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, подавлении апоптоза, а также задействованы в активации и деактивации хемокинов и цитокинов за счет увеличения синтеза гиалуроновой кислоты и протеогликанов, подавления синтеза простагландина E_2 и интерлейкинов-1, 6, экспрессии цитокинов и транскрипционного фактора NF- κ B, циклооксигеназы-2 [7]. Биологическое действие ХС из различных препаратов зависит от молекулярной массы, источников сырья, плотности заряда и сульфатирования ХС. Фармакокинетические исследования показывают, что при пероральном (п/о) приеме ХС отмечается уменьшение относительного количества несulfатированных дисахаридов ХС [8]. Вследствие того что 4-сульфатированный ХС начинает всасываться раньше, а 6-сульфатированный ХС несколько позже, использование смеси 4–6-сульфатированного ХС позволяет удерживать концентрацию ХС в крови в течение достаточно длительного периода времени (более 10 ч) [9].

Заключение международных обществ по ведению пациентов с ОА

В РФ ориентируются на клинические рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и ОА (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCEO). В 2019 г. появился обновленный Европейский алгоритм ведения пациентов с ОА коленного сустава [8, 10], согласно которому назначение ХС фармацевтического рецептурного качества составляет базовую часть лечения ОА (Шаг 1), и только затем назначаются топические и п/о НПВП. Последние широко назначаются при ОА, и их применение рекомендуется в последних опубликованных

клинических рекомендациях, но из соображений безопасности – для прерывистого применения или краткосрочных курсов, а не для длительного непрерывного лечения [11].

С 2019 г. и эксперты Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) [12], и эксперты ESCEO [10], ссылаясь на доказательства высокой эффективности рецептурного ХС и/или глюкозамина сульфата (ГС), рекомендуют их как «условно рекомендуемые». [13]. Данные рекомендации не относятся к биологически активным добавкам, имеющим «следы» нестандартизированного по содержанию ХС. Назначение ХС рекомендовано пациентам старше 60 лет с целью купирования и профилактики обострений БС, но при наличии противопоказаний к НПВП или старческой астении [14–16] (*уровень убедительности рекомендации А, уровень достоверности доказательств 1*). Большая часть ХС выпускается в виде форм для п/о применения, биодоступность которых составляет 13–38% из-за разрушения молекул ХС в желудочно-кишечном тракте [17], тогда как внутримышечное (в/м) и внутрисуставное (в/с) введение препарата позволяет увеличить биодоступность ХС и повышает эффективность терапии.

Существуют некоторые разногласия относительно назначения ХС, так в Рекомендациях Международного общества по изучению ОА (Osteoarthritis Research Society International – OARSI) [18] нет комментариев касательно назначения ХС, поскольку эксперты OARSI сфокусированы на применении болезньюмодифицирующих ЛП (таких как метотрексат, глюкокортикоиды и другие иммуносупрессанты) [19], которые препятствуют прогрессированию структурных повреждений хряща и кости. Напротив, в Рекомендациях ESCEO [8] назначение ХС рассматривается в качестве базисной части комплексной терапии. В Руководстве по оценке клинической практики EULAR (2019–2021 гг.) [20, 21] ХС может быть использован у пациентов с ОА рук для облегчения боли и улучшения функционирования.

В 2021 г. опубликованы данные по биологии ОА, которые освещались на заседаниях OARSI в 2019–2020 гг. [22], касающиеся новых представлений о роли макрофагов в условно здоровых суставах и при ОА, применения мезенхимальных стволовых клеток в качестве анти-ОА-терапии, участия микробиома желудочно-кишечного тракта в развитии симптомов ОА и структурных повреждений.

В 2021 г. проанализированы данные опубликованных исследований, проведенных в когорте пациентов в возрасте 40–99 лет с острым инфарктом миокарда ($n=23\ 585$) в сравнении с контролем ($n=117\ 405$) в период 2002–2015 гг., и подтверждена выдвинутая ранее гипотеза о том, что применение ХС или ГС при лечении ОА снижает риск развития острого инфаркта миокарда [23].

Актуальные российские клинические рекомендации, регламентирующие применение ХС у пациентов с хронической болью при ОА

Ассоциация ревматологов России [24] рекомендует симптоммодифицирующие препараты замедленного типа действия (а именно ХС) для уменьшения боли, улучшения функции сустава (степень доказательности 1А, наивысший уровень рекомендаций А).

В 2020 г. вышли в свет новые Клинические рекомендации Минздрава России «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста» [25] и «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста» [26], согласно которым назначение ХС рекомендуется пациентам старше 60 лет с болью в суставах и с противопоказаниями к НПВП

с целью купирования боли и профилактики обострений БС (уровень достоверности доказательств 1, уровень убедительности рекомендаций А).

В 2021 г. молекула ХС включена в клинические рекомендации «Гонартроз» [27] и «Коксартроз» [28], одобренные Научно-практическим советом Минздрава России. Документы опубликованы на сайте Минздрава России в сентябре 2021 г. Клинические рекомендации по ведению пациентов с гонартрозом разработаны экспертами Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации ревматологов России. В рабочую группу по подготовке рекомендаций по ведению пациентов с коксартрозом вошли эксперты Общероссийской общественной организации «Ассоциация реабилитологов России», а также эксперты Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации ревматологов России. Согласно рекомендациям ХС (в том числе в комбинации с ГС) следует использовать на начальных стадиях коксартроза (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1) [29] и гонартроза (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 2) [29], а также при множественном поражении суставов.

Как при коксартрозе, так и при гонартрозе в начале терапии с целью повышения биодоступности и достижения более быстрого обезболивающего эффекта препараты на основе ХС, ГС и НПВП и противоревматические препараты могут назначаться в виде в/м инъекций. Назначение ХС, ГС, их комбинации рекомендовано для уменьшения боли, улучшения функции суставов; эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после их отмены. Эти препараты обладают высокой степенью безопасности, сравнимой с плацебо, что чрезвычайно важно для больных пожилого возраста и с коморбидностью [30].

В РФ доступны парентеральные формы ХС фармацевтического качества, эффективность которых доказана в рандомизированных клинических исследованиях*. Для купирования БС в суставах рекомендуется использовать парентеральные формы ХС в дозе 100–200 мг/сут через 1 день, общая продолжительность курса лечения – 25–30 инъекций. Имеющиеся доказательства эффективности ХС применимы при ОА коленного сустава (2b), при ОА тазобедренного сустава (1a), хронической боли у пациентов пожилого и старческого возраста (1a), падениях в пожилом и старческом возрасте (1a).

Отличительными особенностями парентерального фармацевтического ХС являются изученная фармакокинетика и быстрота начала действия на хрящ; согласно инструкции по медицинскому применению препарата Хондрогад ХС уже через 15 мин после в/м введения обнаруживается в синовиальной жидкости**.

Проведен систематический анализ 31 992 статей, посвященных саркопении [7], представленных в базе данных биомедицинских публикаций PubMed, для уточнения комплекса коморбидных взаимодействий саркопении с ОА, остеопорозом и другими заболеваниями и обоснования назначения препаратов ХС и ГС таким пациентам. Взаимодействуя с рецептором CD44, молекулы ХС/ГС инактивируют провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB, активность которого повышена при атрофии мышц. Кроме того, ХС/ГС представляют собой «строительный

материал» для регенерации соединительной ткани (СТ) вокруг миоцитов. Таким образом, высокоочищенные препараты ХС/ГС целесообразно использовать для замедления прогрессирования саркопении.

Постгеномные исследования показали, что стандартизированные формы ХС/ГС не только снижают системное воспаление путем ингибирования NF-κB и толл-рецепторов [31], но и повышают уровень структурных белков СТ, активность сигнальных путей ростовых факторов хряща и модулируют уровень белков ремоделирования/деградации хряща, синовиальной ткани и других видов СТ [32, 33].

Результаты клинических исследований, проведенных на территории России

В российской клинической практике широко используется парентеральная форма ХС. В проведенном российском клиническом исследовании показаны эффективность и безопасность в/с введения ХС (препарата Хондрогад) у пациентов ($n=150$, средний возраст – 59,16±8,31 года) с ОА коленного сустава [34]. Также в многоцентровом проспективном исследовании продемонстрирована эффективность и безопасность в/с применения комбинации с ХС у больных ($n=79$, средний возраст 60,3±8,7 года) ОА коленного сустава [35]. В проведенных исследованиях показано, что ХС эффективно уменьшает БС и скованность, улучшает функциональные состояния суставов при разных способах введения. Но более выраженный анальгетический эффект выявлен при комбинированном режиме введения, что связано с более быстрым купированием синовита при в/с введении [36].

Доказательной базой фармакоэкономического обоснования служит проведенный сравнительный клинико-экономический анализ применения 3 препаратов SYSADOA, содержащих ХС или влияющих на его биосинтез [37]. По результатам проведенного сравнительного анализа амбулаторных карт пациентов ($n=90$, возраст 55–60 лет) с ОА коленного сустава II стадии сделан вывод [37]: лечение ОА коленного сустава II стадии с применением препарата ХС (Хондрогад) является наиболее экономически целесообразным по соотношению показателя «затраты–эффективность».

В мультидисциплинарном консенсусе экспертов (2021 г.) показано, что Хондрогад может быть рекомендован для стартовой терапии ОА, а также на всех этапах оказания травматологической и реабилитационной помощи, в том числе у пациентов с ограничениями к применению НПВП, до и после эндопротезирования [38].

Заключение

Применение ХС, ГС, в том числе в комбинации с НПВП, является перспективным методом терапии ОА, поскольку наблюдается сохранение эффекта до 6 мес после проведенного лечения. На фоне применения ХС и ГС возможно снижение дозы или полная отмена НПВП, что способствует уменьшению частоты нежелательных явлений, связанных с приемом данной группы ЛП. ХС обладает благоприятным профилем безопасности, что важно для пациентов пожилого возраста и с коморбидными заболеваниями. К наиболее изученным ХС относится Хондрогад (ЗАО «ФармФирма "Сотекс"»), эффективность и безопасность которого подтверждена многочисленными исследованиями, включающими собственный метаанализ.

*№КИ/1216-1 «Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогад®, раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл (ЗАО «ФармФирма "Сотекс"», Россия) у пациентов с гонартрозом». Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 10.10.2021.

**Хондрогад. Инструкция по применению лекарственного препарата. Рег. №ЛП-Н (000042)-(РГ-РУ) от 19.03.2020. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_42802.htm. Ссылка активна на 10.10.2021.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The author declares that they have no competing interests.

Список сокращений

БС – болевой синдром
в/м – внутримышечно
в/с – внутрисуставно
ГС – глюкозамина сульфат
ЛП – лекарственный препарат
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОА – остеоартрит
п/о – перорально
СТ – соединительная ткань
ХС – хондроитина сульфат

ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) – Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита
EULAR (European League Against Rheumatism) – Европейская антиревматическая лига
OARSI (Osteoarthritis Research Society International) – Международное общество по изучению остеоартрита
SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) – симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартрита

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10264):1711-2. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32230-3
- Corp N, Mansell G, Stynes S, et al. Evidence-based treatment recommendations for neck and low back pain across Europe: A systematic review of guidelines. *Eur J Pain*. 2021;25(2):275-95. DOI:10.1002/ejp.1679
- Farra FD, Rasio RG, Vismara L, Bergna A. Effectiveness of osteopathic interventions in chronic non-specific low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2021;56:102616. DOI:10.1016/j.ctim.2020.102616
- Dougados M. Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: what are the facts? *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):606-9. DOI:10.1016/j.jbspin.2006.09.008
- Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1145-55. DOI:10.1136/ard.2003.011742
- Geenen R, Overman CL, Christensen R, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):797-807. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-212662
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ, 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 Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2019-1-117-124
- Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253-63. DOI:10.1016/j.semarthrit.2014.05.014
- Volpi N. Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates. *J Pharm Sci*. 2007;96(12):3168-80. DOI:10.1002/jps.20997
- Bruyere O, Honvo G, Veronese 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
- Beaudart C, Lengelé L, Leclercq V, et al. Symptomatic efficacy of pharmacological treatments for knee osteoarthritis: a systematic review and a network meta-analysis with a 6-month time horizon. *Drugs*. 2020;80(18):1947-59. DOI:10.1007/s40265-020-01423-8
- 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
- Bruyere O, Cooper C, Al-Daghri NM, et al. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2017;30(2):111-7. DOI:10.1007/s40520-017-0861-1
- Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomized, doubleblind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):37-44. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-206792
- Singh JA, Nooraloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. DOI:10.1002/14651858.cd005614.pub2
- Honvo G, Bruyere O, Geerinck A, et al. Efficacy of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis: a comprehensive metaanalysis exploring inconsistencies in randomized, placebo-controlled trials. *Adv Ther*. 2019;36(5):1085-99. DOI:10.1007/s12325-019-00921-w
- Shang Q, Yin Y, Zhu L, et al. Degradation of chondroitin sulfate by the gut microbiota of Chinese individuals. *Int J Biol Macromol*. 2016;86:112-8. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2016.01.055
- Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI 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
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-99. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-216655
- Kloppenborg M, Kroon FPB, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16-24. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-213826
- Dabbagh A, MacDermid JC. Appraisal of Clinical Practice Guideline: 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *J Physiother*. 2021;67(1):68. DOI:10.1016/j.jphys.2020.07.002
- Van den Bosch MHJ. Osteoarthritis year in review 2020: biology. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;29(2):143-50. DOI:10.1016/j.joca.2020.10.006
- Mazzucchelli R, Rodriguez-Martin S, Garcia-Vadillo A, et al. Risk of acute myocardial infarction among new users of chondroitin sulfate: A nested case-control study. *PLoS ONE*. 2021;16(7):e0253932. DOI:10.1371/journal.pone.0253932
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». 2013. Режим доступа: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>. Ссылка активна на 10.10.2021 [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis. All-Russian public organization "Association of rheumatologists of Russia". 2013. Available at: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>. Accessed: 10.10.2021 (in Russian)].
- Клинические рекомендации МЗ РФ «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста». 2020. Режим доступа:

- <https://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/1033>. Ссылка активна на 10.10.2021 [Chronic pain in elderly and senile patients. Russian Federation Health Ministry Clinical recommendations. 2020. Available at: <https://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/1033>. Accessed: 10.10.2021 (in Russian)].
26. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации Минздрава России. 2020. Режим доступа: <https://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/1030>. Ссылка активна на 10.10.2021 [Falls in elderly and senile patients. Federation Health Ministry Clinical recommendations. 2020. Available at: <https://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/1030>. Accessed: 10.10.2021 (in Russian)].
 27. Гонартроз. Клинические рекомендации Минздрава России. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1. Ссылка активна на 10.10.2021 [Gonarthrosis. Russian Federation Health Ministry Clinical recommendations. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1. Accessed: 10.10.2021 (in Russian)].
 28. Коксартроз. Клинические рекомендации Минздрава России. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1. Ссылка активна на 10.10.2021 [Coxarthrosis. Russian Federation Health Ministry Clinical recommendations. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1. Accessed: 10.10.2021 (in Russian)].
 29. Торшин И.Ю., Ли́ла А.М., Наумов А.В. и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогад. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):388-99 [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):388-99 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066
 30. Алексеева Л.И., Аникин С.Г., Зайцева Е.М., и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогад у пациентов с остеоартрозом. *РМЖ*. 2013;21(32):1624-27. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21109420>. Ссылка активна на 10.10.2021 [Alekseeva LI, Anikin SG, Zaitseva EM, et al. Investigation of the efficacy, tolerability and safety of the drug Chondroguard in patients with osteoarthritis. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21109420>. Accessed: 10.10.2021 (in Russian)].
 31. Торшин И.Ю., Громова О.А., Ли́ла А.М., и др. Толл-подобные рецепторы как компонент патофизиологии остеоартрита: противовоспалительное, анальгетическое и нейропротекторное действие. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):123-9 [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. Toll-like receptors as a part of osteoarthritis pathophysiology: anti-inflammatory, analgesic and neuroprotective effects. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):123-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-4-123-129
 32. Громова О.А., Торшин И.Ю., Зайчик Б.Ц., и др. О различиях в стандартизации лекарственных препаратов на основе экстрактов хондроитина сульфата. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(1):40-52 [Gromova OA, Torshin IYu, Zaychik BTs, et al. Differences in the standardization of medicinal products based on extracts of chondroitin sulfate. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(1):40-52 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.083
 33. Громова О.А., Торшин И.Ю., Ли́ла А.М., и др. Стандартизированные формы хондроитина сульфата как патогенетическое средство лечения остеоартрита в контексте постгеномных исследований. *Современная ревматология*. 2021;15(1):136-43 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Standardised Forms of Chondroitin Sulfate as a Pathogenetic Treatment of Osteoarthritis in the Context of Post-Genomic Studies. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):136-43 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2021-1-136-143
 34. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., и др. Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогад® при комбинированном (внутриуставное и внутримышечное) и внутримышечном введении у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Современная ревматология*. 2018;12(2):44-9 [Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, et al. Comparative study of the efficacy and safety of Chondroguard® during its combined (intra-articular and intramuscular) and intramuscular injection in patients with knee osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):44-9 (in Russian)]. DOI:10/14412/1996-7012-2018-2-44-49
 35. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., и др. Эффективность и безопасность внутрисуставного применения комбинации гиалуроната натрия и хондроитина сульфата при остеоартрите коленного сустава: многоцентровое проспективное исследование. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):46-54 [Alekseeva LI, Kashevarova NG, Taskina EA, et al. The efficacy and safety of intra-articular application of a combination of sodium hyaluronate and chondroitin sulfate for osteoarthritis of the knee: a multicenter prospective study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(5):46-54 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.05.000631
 36. Шарапова Е.П., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., и др. Эффективность хондроитина сульфата у пациентов с остеоартритом коленных и тазобедренных суставов. *Современная ревматология*. 2021;15(4):120-5 [Sharapova EP, Taskina EA, Kashevarova NG, et al. Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee and Hip Osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):120-5 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2021-4-120-125
 37. Сарви́лина И.В., Галустян А.Н., Хаджидис А.К., и др. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов SYSADOA, содержащих хондроитина сульфат или влияющих на его биосинтез, для лечения пациентов с остеоартрозом коленных суставов II стадии. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(4):255-66 [Sarvilina IV, Galustyan AN, Hadzhidis AK, et al. Comparative clinical and economic analysis of using SYSADOA drugs containing chondroitin sulphate or influencing its biosynthesis in the treatment of patients with stage II knee osteoarthritis. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(4):255-66 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909.2019.12.4.255-266
 38. Ли́ла А.М., Ткачева О.Н., Наумов А.В., и др. Место и роль парентеральной формы хондроитина сульфата в терапии остеоартрита: мультидисциплинарный консенсус. *РМЖ*. 2021;29(6):68-74. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46433906>. Ссылка активна на 10.10.2021 [Lila AM, Tkacheva ON, Naumov AV, et al. Place and role of the parenteral form of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: multidisciplinary consensus. *RMJ*. 2021;29(6):68-74. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46433906>. Accessed: 10.10.2021 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при биполярном расстройстве. Клинико-социальные факторы

С.Н. Мосолов^{✉1,2}, Е.Ю. Федорова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Биполярное аффективное расстройство (БАР) – одно из наиболее распространенных психических расстройств в мире, характеризующееся высокой смертностью и являющееся тяжелым бременем для экономики многих стран. Хотя основной причиной смертности при БАР являются суициды, существенный вклад в этот показатель вносят и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), риск развития которых при БАР серьезно недооценивается. Проведена выборочная оценка существующих исследований, сфокусированных на взаимосвязи БАР и ССЗ. Поиск проводился в базах PubMed и eLIBRARY по следующим ключевым словам: bipolar disorder, psychopharmacology, cardiovascular disease, metabolic syndrome. Связь БАР и ССЗ значительна, анализ скорректированных оценок смертности у пациентов с БАР показал весомый вклад ССЗ. Детальное изучение взаимного влияния БАР и ССЗ затруднено в связи с более ранней манифестацией БАР по сравнению с ССЗ. Большинство исследований сфокусировано на сердечно-сосудистых факторах риска (ССФР), которые при БАР обнаруживаются чаще, чем в общей популяции. Значительную роль среди ССФР играет метаболический синдром (МС). Причины развития МС у больных с БАР в настоящее время точно неизвестны, однако провоцирующими факторами, безусловно, являются нарушение диеты, снижение физической активности, медикаментозное лечение и отсутствие своевременной профилактической и медицинской помощи. Пациенты с гиперурикемией имели более высокий риск развития МС. Коррекция образа жизни и снижение ССФР, а также рациональное применение некоторых кардиологических лекарственных средств могут способствовать улучшению прогноза заболевания и снижению смертности у пациентов с БАР. Особая предрасположенность больных с БАР к ССЗ не вызывает сомнений. Необходимо учитывать высокую частоту ССФР у лиц, страдающих БАР, и своевременно рекомендовать соответствующую медикаментозную терапию и специальные реабилитационные программы для профилактики осложнений ССЗ с учетом смены аффективных фаз и применяемой нормотимической терапии.

Ключевые слова: биполярное расстройство, психофармакотерапия, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром

Для цитирования: Мосолов С.Н., Федорова Е.Ю. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при биполярном расстройстве. Клинико-социальные факторы. Терапевтический архив. 2021;93(12):1556–1561. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201175

REVIEW

The risk of developing cardiovascular disease in bipolar disorder. Clinical and social factors

Sergey N. Mosolov^{✉1,2}, Elizaveta Yu. Fedorova¹

¹The Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Bipolar disorder (BD) is one of the most common mental disorders in the world with high mortality and a hard economic burden. Although suicide is the leading cause of death in BD, cardiovascular disease (CVD) also contributes significantly to this rate, the risk of which is seriously underestimated in BD. A sample assessment was made of current studies focusing on the link between BD and CVD. The search was carried out in the PubMed and eLIBRARY databases for the following keywords: bipolar disorder, psychopharmacology, cardiovascular disease, metabolic syndrome. The association between BD and vascular disease is large. The analysis of adjusted mortality estimates in patients with bipolar disorder showed a significant contribution of CVD. A detailed study of the mutual influence of bipolar disorder BD and CVD is difficult due to the earlier manifestation of BD in comparison with CVD. Most of the studies have focused on cardiovascular risk factors (CVRFs), which are more common in BD than in the general population. Metabolic syndrome (MS) plays a significant role among CVRFs. The reasons for the development of MS in patients with BD are currently not known for sure, however, the instigated factors are certainly a disturbance of the diet, decreased physical activity, pharmacological therapy, and the lack of early preventive and medical care. Patients with hyperuricemia had a higher risk of developing MS. Lifestyle correction and a reduction of CVRFs, as well as the rational use of certain cardiac drugs can improve the better prognosis of the disease and reduce mortality in patients with BD. The predisposition of patients with BD to CVD is undeniable. It is necessary to consider the high frequency of CVRFs in people with BD, and promptly recommend appropriate treatment and special rehabilitation programs for the prevention of CVD complications, considering the change in affective phases and the applied mood-stabilizing drugs.

Keywords: bipolar disorder, psychopharmacology, cardiovascular disease, metabolic syndrome

For citation: Mosolov SN, Fedorova EYu. The risk of developing cardiovascular disease in bipolar disorder. Clinical and social factors. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021;93(12):1556–1561. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201175

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мосолов Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. терапии психических заболеваний Московского научно-исследовательского института психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского», зав. каф. психиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО, председатель правления московского отделения Российского общества психиатров, президент Российского общества биологической психиатрии. Тел.: +7(916)127-78-64; e-mail: profmosolov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5749-3964

Федорова Елизавета Юрьевна – мл. науч. сотр. отд. терапии психических расстройств Московского научно-исследовательского института психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского». ORCID: 0000-0002-4759-5043

✉ **Sergey N. Mosolov.** E-mail: profmosolov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5749-3964

Elizaveta Yu. Fedorova. ORCID: 0000-0002-4759-5043

Введение

Биполярное аффективное расстройство (БАР) – одно из наиболее распространенных психических расстройств, часто приводящее к инвалидизации пациентов и являющееся серьезным бременем для экономик многих стран. По зарубежным данным, распространенность БАР составляет от 0,5 до 2% случаев, в среднем около 1% [1]. В отличие от рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) или униполярной депрессии, главный признак клинической картины БАР – наличие не только депрессивных, но и маниакальных или гипоманиакальных эпизодов. К сожалению, своевременный диагноз БАР устанавливается только в 20% случаев, в то время как 35% больных наблюдаются с другими психическими расстройствами около 10 лет до момента правильного установленного диагноза [2, 3]. Чаще всего это происходит в случаях БАР II типа, когда в структуре заболевания наблюдаются преимущественно развернутые депрессивные эпизоды, с жалобами на симптомы которых пациенты приходят к врачу, и гипоманиакальные состояния, с которыми больные, как правило, не обращаются к специалистам [4]. За рубежом для облегчения диагностики таких пациентов используются специальные скрининговые шкалы или самоопросники, направленные на выявление симптомов гипомании. У нас в стране валидированы русскоязычные версии опросников HCL-32 и HCL-33 [5–7].

Правильная и своевременная диагностика БАР важна прежде всего в связи с высокой суицидоопасностью депрессивных фаз этого заболевания. Поэтому лечение и профилактика рецидивов БАР направлены в первую очередь на снижение уровня смертности вследствие суицидов [8]. При этом смертность этих пациентов от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) серьезно недооценивается. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения ССЗ являются причиной 1/3 случаев смерти в мире [9]. Люди, страдающие ССЗ или имеющие один или более факторов риска, нуждаются в консультировании врачами профильных специальностей, ранней диагностике, а при необходимости – в приеме профилактической лекарственной терапии. Больные с БАР не являются исключением, и частота ССЗ и факторов риска их развития у них выше, чем в популяции.

Эпидемиологические данные

В скандинавских странах в период 1973–1995 гг. проведено когортное исследование 15 386 пациентов с БАР, стандартизованный коэффициент смертности (СКС) по любым причинам у них составил 2,6 (2,5 для мужчин и 2,7 для женщин) по сравнению с 2,0 (как для мужчин, так для женщин) у пациентов с РДР [10]. При этом повышенная смертность в основном была связана с ССЗ (33% случаев): СКС вследствие кардиоваскулярных нарушений составил 1,9 у мужчин и 2,6 у женщин, а по причине цереброваскулярных нарушений соответственно – 1,9 и 2,0 (табл. 1), в то время как при РДР эти цифры были в среднем в 1,5 раза меньше и варьировали от 1,5 у мужчин до 1,7 у женщин [10]. По данным метаанализа нескольких подобных национальных исследований, объединенная оценка СКС для ССЗ при БАР составила 1,9 [11], что существенно выше, чем в населении, и выше, чем при РДР. В целом больные с БАР умирают на 9 лет раньше, и этот повышенный риск преждевременной смертности по различным причинам сохраняется после поправки на возраст, социально-демографические переменные и употребление психоактивных веществ [11, 12]. Скорректированные оценки смертности у пациентов с БАР показали ее значительную связь с ССЗ. Аналогичные оценки смертности получены отдельно для ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта (табл. 2) [12].

Несмотря на то, что в последние годы проблеме коморбидных соматических заболеваний у людей с психическими расстройствами уделяется больше внимания, по некоторым данным, смертность, связанная с ССЗ, увеличивается и наиболее значительно среди молодежи [13]. БАР не является уникальным психическим расстройством в отношении повышенного риска развития ССЗ, однако степень этого риска выше и ранние проявления сосудистых нарушений встречаются чаще, чем при других психических заболеваниях.

Сравнение риска развития ССЗ при БАР, РДР и контрольной группы лиц, не страдающих психическим расстройством, показало более высокую частоту ССЗ у пациентов с БАР [14]. После учета других влияющих факторов у взрослых пациентов с БАР I типа ($n=1,047$) и II типа ($n=392$) вероятность диагноза ССЗ была выше более чем

Таблица 1. Стандартизованный коэффициент смертности при БАР [10]

Table 1. Standardized mortality ratio for bipolar disorder [10]

Причина смерти	Мужчины			Женщины		
	наблюдаемое количество смертей	ожидаемое количество смертей	СКС	наблюдаемое количество смертей	ожидаемое количество смертей	СКС
Кардиоваскулярные	550	289,98	1,9	523	197,51	2,6
Цереброваскулярные	92	47,92	1,9	127	69	2,0
Суициды	345	22,93	15,0	327	14,62	22,4

Таблица 2. Скорректированная оценка смертности при БАР [12]

Table 2. Adjusted mortality estimate for bipolar disorder [12]

Причина смерти	Скорректированные оценки рисков для мужчин (95% доверительный интервал)	Скорректированные оценки рисков для женщин (95% доверительный интервал)
	ССЗ	1,73 (1,48–2,02)
ИБС	1,79 (1,46–2,20)	2,04 (1,66–2,52)
Инсульт	1,43 (0,90–2,27)	2,51 (1,89–3,34)
Суициды	5,09 (3,76–6,90)	4,66 (3,29–6,61)

в 2 раза по сравнению с контролем. У больных с БАР в сопоставлении с контрольной группой ССЗ развивались в более молодом возрасте – на 17 лет раньше при БАР I типа, II типа – на 14 лет и на 8 лет раньше, чем при рекуррентной депрессии ($n=4396$) [14]. При этом в данном исследовании только 1/4 пациентов с БАР принимали длительную противорецидивную терапию, поэтому маловероятно, что повышение риска развития ССЗ связано с приемом психофармакотерапии.

Существующая связь между БАР и ССЗ, по-видимому, многофакторное явление и достаточно трудна для изучения, так как БАР чаще всего манифестирует в подростковом и юношеском возрасте, в то время как первые проявления ССЗ развиваются позднее [15]. В связи с этим многие исследования сфокусированы на факторах риска развития ССЗ, таких как образ жизни, прием различных лекарственных средств, системные воспалительные реакции, или изменения структуры сосудов и их функциональности. Однако, учитывая большой объем информации, в этой части обзора мы рассмотрим исключительно сердечно-сосудистые факторы риска (ССФР) и влияние лекарственной терапии.

Клинико-социальные факторы риска ССЗ при БАР

У пациентов с БАР чаще обнаруживаются все ССФР. Недавние метаанализы подтверждают увеличение распространенности и/или частоты ожирения [16], гипертонии [17], сахарного диабета (СД) [18] и табакокурения [19] среди лиц с БАР. Суммарные оценки метаанализов показали более частую ассоциацию БАР с СД 2-го типа и ожирением, чем с артериальной гипертензией [16–18]. Распространенность ССФР при БАР выше не только по сравнению с популяцией людей без психических нарушений, но также и при сопоставлении с пациентами, страдающими РДР [20]. Перекрестные исследования обнаружили, что ожирение, метаболический синдром (МС) и СД у больных с БАР значительно ухудшают социальное функционирование и чаще приводят к инвалидности [21].

Стиль жизни пациентов с БАР способствует более частой встречаемости у них ССФР и, безусловно, является важной мишенью для коррекции с целью профилактики развития ССЗ. Например, при БАР курение наблюдается в 2–3,5 раза чаще, чем у населения в целом, причем оценки распространенности табакокурения варьируют от 30 до 70% [19]. Интересно, что наличие ССФР может сигнализировать о повышении вероятности рецидива БАР. Например, увеличение индекса массы тела (ИМТ) связано с повышением частоты развития депрессивной фазы БАР [22, 23] и коррелирует с худшим ответом на терапию [23]. Ожирение связано также с увеличением частоты суицидальных попыток как среди взрослых, так и среди подростков [22, 24]. Наши собственные наблюдения также подтверждают более высокую распространенность избыточной МТ и ожирения при расстройствах биполярного спектра по сравнению с РДР [25, 26]. ССФР также связаны с нарастанием когнитивной дисфункции при БАР [27, 28]. Проспективные исследования показывают, что эта связь, особенно с ожирением, имеет двусторонний характер [28, 29]. Влияние курения на когнитивные функции более противоречиво, возможно, из-за того, что никотин обладает дофаминергическими эффектами, которые могут временно маскировать сосудистые когнитивные нарушения [30].

Известно, что нарушения сна также являются фактором риска развития ССЗ [31]. Проблемы со сном при БАР часто

встречаются во всех фазах заболевания, в том числе и в ремиссии [32], и также могут служить дополнительной терапевтической мишенью для снижения риска развития ССЗ. Нарушения сна связаны с увеличением МТ [33] и меньшей эффективностью профилактической терапии [34].

Больные с БАР чаще нарушают режим питания и потребляют менее качественные продукты, к примеру, относительно чаще едят более 1 раза в день, предпочитают пищу с высоким содержанием жиров и соли, потребляют больше насыщенных жиров, сахарозы и сладких напитков [15]. Хотя характер питания сильно зависит от фазы заболевания, до 30% пациентов сообщают о переедании, которое приводит к повышению метаболического риска независимо от его влияния на ожирение [15].

Малоподвижный образ жизни ведут 40–65% пациентов с БАР, что сопровождается повышением ИМТ [35]. Толерантность к физической нагрузке в большей степени связана с наличием депрессивных симптомов [36]. Пилотные исследования показывают, что физические упражнения могут улучшить настроение [37, 38], однако существует риск усиления маниакальных симптомов [35].

Несмотря на то, что существует множество терапевтических и психологических вмешательств по изменению образа жизни, направленных на оптимизацию режима питания и физической активности для населения в целом, попытки их адаптации у пациентов с БАР ограничены и не всегда оказываются эффективными. Одно из исследований по коррекции образа жизни при различных психических расстройствах, среди которых 22% составляли пациенты с БАР, показало, что индивидуально подобранная диета с групповыми физическими нагрузками привела к большей потере МТ по сравнению с контрольной группой [39].

Факторы, связанные с психофармакотерапией

Набор МТ не всегда вызван нарушением режима питания и снижением физической активности. Лекарственная терапия, применяемая для лечения БАР, также приводит к существенным изменениям МТ и повышает другие факторы риска, которые негативно влияют на сердечно-сосудистую систему [40]. Известно, что литий приводит к увеличению МТ, однако в меньшей степени, чем вальпроаты или атипичные антипсихотики (АА) [41–43]. Наибольший риск увеличения МТ связан с применением АА, таких как клозапин, оланзапин, кветиапин и рисперидон [40, 44]. Арипипразол вызывал по меньшей мере двукратное увеличение МТ у пациентов с БАР, принимающих нормотимические средства [45]. Вместе с тем СКС от ССЗ у больных с БАР, длительно находившихся на профилактической терапии литием, был ниже, чем у лиц, не принимавших литий, и сопоставим с общей популяцией. По-видимому, литий обладает не только антисуицидальным действием, но и способен уменьшать ССФР [46]. В целом длительное применение психофармакологических средств у пациентов с БАР нуждается в более частом мониторинговании ИМТ и других нежелательных кардиометаболических эффектов.

Важнейшую роль среди ССФР у больных с БАР играет развитие МС. Известно, что применение АА является главным фактором риска формирования МС у пациентов с шизофренией [44, 47]. В связи с расширением применения АА при БАР и способностью некоторых нормотимических средств вызывать увеличение ИМТ больные с БАР входят в группу риска по развитию МС. Распространенность МС у подростков и молодых лиц, страдающих БАР, составила 19,8% случаев, пониженный уровень липопротеинов

высокой плотности наблюдался у 56,5% больных и абдоминальное ожирение – у 46,9% [48]. Развитие МС в этом исследовании связано с более низким уровнем общего функционирования и усилением депрессивной симптоматики. Другое исследование показало, что при БАР чаще, чем в популяции, наблюдается не только МС (42,5%; $p < 0,001$), но и повышение мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) – 27,7% по сравнению с 11,9% в контрольной группе ($p < 0,001$). Развитие гиперурикемии и МС у пациентов с БАР связано с избыточной МТ, большей длительностью заболевания и превалированием маниакальных или смешанных эпизодов. МС ассоциировался также с использованием нормотимической и антипсихотической терапии ($p < 0,05$). Больные гиперурикемией имели более высокий риск развития МС, включая повышенное содержание в крови триглицеридов и глюкозы [49]. Возможно, у таких пациентов образуется своеобразный порочный круг – повышение мочевой кислоты в крови нарушает метаболическую регуляцию, а метаболические нарушения в свою очередь приводят к увеличению гиперурикемии.

Заключение

В настоящее время в России существуют серьезные трудности со своевременной диагностикой БАР. У пациентов с депрессией рекомендуется более детально проводить сбор анамнеза и дополнительно использовать скрининговые опросники для выявления перенесенных гипоманиакальных и смешанных состояний. Ранняя диагностика БАР, особенно БАР II типа, прежде всего необходима для подбора адекватной терапии по причине высокой смертности при этом заболевании, которая связана не только с частым суицидальным поведением, но и развитием коморбидных соматических заболеваний, в первую очередь ССЗ и МС, в том числе и у лиц молодого возраста [9–11].

Список сокращений

АА – атипичные антипсихотики
 БАР – биполярное аффективное расстройство
 ИМТ – индекс массы тела
 МС – метаболический синдром
 РДР – рекуррентное депрессивное расстройство

У больных с БАР чаще, чем в популяции, наблюдаются все ССФР, поэтому необходимо своевременно подключать для диагностики и лечения врачей профильных специальностей и по возможности изменять текущую схему психофармакотерапии для снижения риска развития МС и ССЗ. Нужны дополнительные проспективные длительные исследования, которые определили бы влияние снижения ССФР на течение БАР. Предварительные данные о положительном влиянии физических нагрузок являются обнадеживающими, однако до сих пор не разработаны программы, направленные на аэробную/кардиореспираторную подготовку у таких пациентов. Не существует также специальных программ, ориентированных на коррекцию образа жизни больных с БАР с учетом частых колебаний настроения и приема длительной противорецидивной терапии. Не менее важны исследования, которые будут включать объективные измерения ритмов дневной и ночной активности (например, актиметрия), выходящие за рамки субъективных дневников-самоотчетов.

В настоящее время нет убедительных данных, что высокий риск развития ССЗ у пациентов с БАР напрямую связан с психофармакотерапией. Однако длительное применение психотропных средств нуждается в активном мониторинге, в частности ИМТ и других кардиометаболических показателей. Кроме того, больные с БАР, как правило, уже принимают коктейль из нескольких препаратов, включая назначения врачей разного профиля, что требует повышенного внимания к возможности возникновения нежелательных лекарственных взаимодействий [50].

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СД – сахарный диабет
 СКС – стандартизованный коэффициент смертности
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ССФР – сердечно-сосудистые факторы риска

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мосолов С.Н. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2008 [Mosolov SN. Bipolar affective disorder: diagnosis and treatment. Moscow: MEDpress-inform, 2008 (in Russian)].
2. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., и др. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства. *Современная терапия психических расстройств*. 2014;2:2-12 [Mosolov SN, Ushkalova AV, Kostyukova EG, et al. Diagnostics of Bipolar II Disorder among patients with the current diagnosis of Recurrent Depressive Disorder. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2014;2:2-12 (in Russian)].
3. Мосолов С.Н., Шафаренко А.А., Ушкалова А.В., и др. Формализованная диагностика биполярного аффективного расстройства у больных с приступообразной шизофренией и шизоаффективным расстройством. *Современная терапия психических расстройств*. 2014;3:2-7 [Mosolov SN, Shafarenko AA, Ushkalova AV, et al. Misdiagnosis of Bipolar I Disorder among patients with the diagnoses of paranoid schizophrenia and schizoaffective disorder in Russian Federation. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2014;3:2-7 (in Russian)].
4. Angst J, Azorin JM, Bowden CL, et al. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE study. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:791-8. DOI:10.1001/archgenpsychiatry.2011.87
5. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., и др. Валидизация российской версии опросника HCL-32 для выявления пациентов с биполярным аффективным расстройством 2-го типа среди больных, наблюдающихся с диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2015;25(1):21-30 [Mosolov SN, Ushkalova AV, Kostyukova EG, et al. Validation of the HCL-32 Russian Version for detection of Bipolar II Disorder patients among those with diagnosis of Recurrent Depressive Disorder. *Social and Clinical Psychiatry*. 2015;25(1):21-30 (in Russian)].
6. Mosolov SN, Ushkalova AV, Kostyukova EG, et al. Validation of the Russian version of the hypomania checklist (HCL-32) for the detection of bipolar ii disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression. *Journal of Affective Disorders*. 2014;155(1):90-5. DOI:10.1016/j.jad.2013.10.029
7. Mosolov SN, Yaltonskaya PA, Senko OV, et al. Validation of the Russian version of the hypomania checklist (HCL-33) for the detection of

- bipolar disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression. *Journal of Affective Disorders Reports*. 2021;4:1-7(100086). DOI:10.1016/j.jadr.2021.100086
8. Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современная терапия депрессивной фазы при биполярном аффективном расстройстве (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск*. 2012;112(11):67-76 [Ushkalova AV, Kostiukova EG, Mosolov SN. Modern treatment of a depressive phase (review). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issue*. 2012;112(11):67-76 (in Russian)].
 9. Сердечно-сосудистые заболевания. Всемирная Организация Здравоохранения. Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Ссылка активна на 03.08.2020 [Cardiovascular diseases. World Health Organization. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Accessed: 03.08.2020 (in Russian)].
 10. Osby U, Brandt L, Correia N, et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiat*. 2001;58:844-50. DOI:10.1001/archpsyc.58.9.844
 11. Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2011;23:40-7.
 12. Laursen TM, Mortensen PB, MacCabe JH, et al. Cardiovascular drug use and mortality in patients with schizophrenia or bipolar disorder: A Danish population-based study. *Psychol Med*. 2014;44:1625-37. DOI:10.1017/S003329171300216X
 13. Osby U, Westman J, Hallgren J, et al. Mortality trends in cardiovascular causes in schizophrenia, bipolar and unipolar mood disorder in Sweden 1987-2010. *Eur J Public Health*. 2016;26:867-71. DOI:10.1093/eurpub/ckv245
 14. Goldstein BI, Schaffer A, Wang S, et al. Excessive and premature new-onset cardiovascular disease among adults with bipolar disorder in the US NESARC cohort. *J Clin Psychiatry*. 2015;76:163-9. DOI:10.4088/JCP.14m09300
 15. Goldstein BI, Baune BT, Bond DJ, et al. Call to Action Regarding the Vascular-Bipolar Link: A Report from the Vascular Task Force of the International Society for Bipolar Disorders. *Bipolar Disord*. 2020;22(5):440-60. DOI:10.1111/bdi.12921
 16. Zhao Z, Okusaga OO, Quevedo J, et al. The potential association between obesity and bipolar disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016;202:120-3. DOI:10.1016/j.jad.2016.05.059
 17. Ayerbe L, Forgnone I, Addo J, et al. Hypertension risk and clinical care in patients with bipolar disorder or schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018;225:665-70. DOI:10.1016/j.jad.2017.09.002
 18. Vancampfort D, Correll CU, Gallig B, et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*. 2016;15:166-74. DOI:10.1002/wps.20309
 19. Heffner JL, Strawn JR, DelBello MP, et al. The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: phenomenology and treatment considerations. *Bipolar Disorders*. 2011;13:439-53. DOI:10.1111/j.1399-5618.2011.00943.x
 20. Goldstein BI, Fagiolini A, Houck P, et al. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disorders*. 2009;11:657-62. DOI:10.1111/j.1399-5618.2009.00735.x
 21. Malhotra N, Kulhara P, Chakrabarti S, et al. Lifestyle related factors & impact of metabolic syndrome on quality of life, level of functioning & self-esteem in patients with bipolar disorder & schizophrenia. *Indian J Med Res*. 2016;143:434-42. DOI:10.4103/0971-5916.184284
 22. McElroy SL, Frye MA, Suppes T, et al. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:207-13. DOI:10.4088/jcp.v63n0306
 23. Peters AT, Shesler LW, Sylvia L, et al. Medical burden, body mass index and the outcome of psychosocial interventions for bipolar depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50:667-77. DOI:10.1177/0004867415616694
 24. Goldstein BI, Blanco C, He JP, et al. Correlates of Overweight and Obesity Among Adolescents With Bipolar Disorder in the National Comorbidity Survey-Adolescent Supplement (NCS-A). *JAACAP*. 2016;55:1020-6. DOI:10.1016/j.jaac.2016.08.010
 25. Mosolov S, Ushkalova A, Kostukova E, et al. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression. *Bipolar Disorders*. 2014;16(4):389-99. DOI:10.1111/bdi.12192
 26. Petri E, Bacci O, Barbuti M, et al. Obesity in patients with major depression is related to bipolarity and mixed features: evidence from the BRIDGE-II-MIX study. *Bipolar Disorders*. 2017;378(12):1561-8. DOI:10.1111/bdi.12519
 27. Конорева А.Е., Мосолов С.Н. Когнитивные нарушения при биполярном аффективном расстройстве. *Современная терапия психических расстройств*. 2017;4:11-8 [Konoreva AE, Mosolov SN. Cognitive Impairment in Bipolar Affective Disorder. *Modern Therapy for Mental Disorders*. 2017;4:11-8 (in Russian)]. DOI: 10.21265/PSYPH.2017.43.8416
 28. Mora E, Portella MJ, Martinez-Alonso M, et al. The Impact of Obesity on Cognitive Functioning in Euthymic Bipolar Patients: A Cross-Sectional and Longitudinal Study. *J Clin Psychiatry*. 2017;78:924-32. DOI:10.4088/JCP.16m10968
 29. Bond DJ, Torres IJ, Lee SS, et al. Lower cognitive functioning as a predictor of weight gain in bipolar disorder: a 12-month study. *Acta Psych Scand*. 2017;135:239-49. DOI:10.1111/acps.12674
 30. Depp CA, Bowie CR, Mausbach BT, et al. Current smoking is associated with worse cognitive and adaptive functioning in serious mental illness. *Acta Psych Scand* 2015;131:333-41. DOI:10.1111/acps.12380
 31. Новичкова Н.И., Каллистов Д.Ю., Романова Е.А. Нарушения сна и хронический стресс как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2015;6(122):20-4 [Novichkova NI, Kallistov DY, Romanova EA. Sleep disorders and chronic stress as cardiovascular risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;6(122):20-4 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2015-6-20-24
 32. Harvey AG, Schmidt DA, Scarna A, et al. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry*. 2005;162:50-7. DOI:10.1176/appi.ajp.162.1.50
 33. Cooper CB, Neufeld EV, Dolezal BA, et al. Sleep deprivation and obesity in adults: a brief narrative review. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*. 2018;4:e000392. DOI:10.1136/bmjsem-2018-000392
 34. Sylvia LG, Chang WC, Kamali M, et al. Sleep disturbance may impact treatment outcome in bipolar disorder: A preliminary investigation in the context of a large comparative effectiveness trial. *J Affect Disord*. 2018;225:563-8. DOI:10.1016/j.jad.2017.08.056
 35. Melo MC, Daher Ede F, Albuquerque SG, et al. Exercise in bipolar patients: A systematic review. *J Affect Disord*. 2016;198:32-8. DOI:10.1016/j.jad.2016.03.004
 36. Vancampfort D, Wyckaert S, Sienaert P, et al. The functional exercise capacity in patients with bipolar disorder versus healthy controls: A pilot study. *Psychiatry Res*. 2015;229:194-9. DOI:10.1016/j.psychres.2015.07.040
 37. Lawlor DA, Hopker SW. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2001;322:763-7. DOI:10.1136/bmj.322.7289.763
 38. Ng F, Dodd S, Berk M. The effects of physical activity in the acute treatment of bipolar disorder: a pilot study. *J Affect Dis*. 2007;101:259-62. DOI:10.1016/j.jad.2006.11.014
 39. Daumit GL, Dickerson FB, Wang NY, et al. A behavioral weight-loss intervention in persons with serious mental illness. *N Engl J Med*. 2013;368:1594-602. DOI:10.1056/NEJMoa1214530
 40. Abosi O, Lopes S, Schmitz S, et al. Cardiometabolic effects of psychotropic medications. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2018;36(1). DOI:10.1515/hmbci-2017-0065
 41. Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карбамазепина, вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1991;4:78-83 [Mosolov S. Comparative efficacy of preventive use of lithium carbonate, carbamazepine and sodium valproate in affective and schizoaffective psychoses. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 1991;4:78-83 (in Russian)].
 42. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Соли лития и антиконвульсанты при профилактической терапии рецидивов биполярного аффективного

- расстройства. *Современная терапия психических расстройств*. 2012;4:2-10 [Kostyukova EG, Mosolov SN. Lithium and anticonvulsants for prevention of recurrence in bipolar affective disorder. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2012;4:2-10 (in Russian)].
43. Bowden CL, Mosolov S, Hranov L, et al. Efficacy of valproate versus lithium in mania or mixed mania: a randomized, open 12-week trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010;25:60-7. DOI:10.1097/YIC.0b013e328333ac1b
44. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., и др. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2008;18(3):75-90 [Mosolov SN, Ryvkin MY, Serditov OV, et al. Metabolic side effects of the current antipsychotic pharmacotherapy. *Social and Clinical Psychiatry*. 2008;18(3):75-90 (in Russian)].
45. Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, et al. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord*. 2009;112:36-49. DOI:10.1016/j.jad.2008.05.014
46. Ahrens B, Grof P, Moller HJ, et al. Extended survival of patients on long-term lithium treatment. *Can J Psychiat*. 1995;40:241-6. DOI:10.1177/070674379504000504
47. Алфимов П.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я., и др. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы). *Современная терапия психических расстройств*. 2014;3:8-14 [Alfimov PV, Ryvkin PV, Ladyzhensky MY, et al. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia (a review). *Current Therapy of Mental Disorders*. 2014;3:8-14 (in Russian)].
48. Li C, Birmaher B, Rooks B, et al. High Prevalence of Metabolic Syndrome Among Adolescents and Young Adults With Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2019;30;80(4):18m12422. DOI:10.4088/JCP.18m12422
49. Chen J, Chen H, Feng J, et al. Association between hyperuricemia and metabolic syndrome in patients suffering from bipolar disorder. *BMC Psychiatry*. 2018;18:390. DOI:10.1186/s12888-018-1952-z
50. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В., и др. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике. *Современная терапия психических расстройств*. 2019;S1:2-35 [Mosolov SN, Malin DI, Ryvkin PV, et al. Psychotropic Drugs Interaction. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2019;S1:2-35 (in Russian)]. DOI:10.21265/PSYPH.2019.50.40828

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.08.2020



OMNIDOCTOR.RU

Антиагреганты и COVID-19: применение в качестве профилактики артериальных сосудистых осложнений в разные периоды заболевания

При научной и организационной поддержке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний в Москве состоялась Совет экспертов. Ведущие специалисты в различных медицинских областях обсудили возможность применения антиагрегантов в качестве профилактики артериальных сосудистых осложнений COVID-19 в разные периоды заболевания. Основным результатом Совета экспертов стала резолюция, отражающая общий взгляд научного сообщества на возможность более широкого применения препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с коронавирусной инфекцией.

CONFERENCE PROCEEDINGS

Antiplatelet drugs and COVID-19: use for prevention of arterial vascular complications in different time periods of the disease

A Council of Experts was held in Moscow with the scientific and organizational support of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine and the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases. Leading experts in various fields of medicine discussed the possibility of using antiplatelet drugs as prevention of arterial vascular complications of COVID-19 in different time periods of the disease. The main outcome of the Council of Experts was a resolution reflecting the general view of the scientific community on the possibility of increasing the use of acetylsalicylic acid in patients with coronavirus infection.

Коронавирусная болезнь – 2019 (COVID-19), вызванная коронавирусом 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), стала причиной самой масштабной пандемии XXI в. К числу осложнений COVID-19 относится повышенный риск тромботических осложнений как в остром периоде заболевания, так и у пациентов с перенесенной инфекцией. Поэтому особенно важно рассмотреть причины тромбоэмболий и эффективность существующих подходов к управлению данным риском у больных COVID-19.

COVID-19 характеризуется не только поражением дыхательного тракта, но и серьезными повреждениями сосудов и нарушениями в системе гемостаза, которые могут приводить к развитию артериальных и венозных тромбозов. Вирус SARS-CoV-2 повреждает эндотелий (SARS-CoV-2-ассоциированная эндотелиальная дисфункция), а также вызывает активацию тромбоцитов, что приводит к синдрому гиперкоагуляции с развитием тромботической микроангиопатии легких, миокарда, головного мозга, почек и тромбоза крупных артерий и вен.

Существенный вклад в риск развития тромботических осложнений и смертности при COVID-19 вносят сопутствующие заболевания. К основным факторам риска тяжелого течения инфекции и смертности относят сахарный диабет, артериальную гипертензию, пожилой возраст, ожирение, а также сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1].

Несмотря на то что пандемия продолжается уже более 1,5 лет, современные рекомендации по лечению коронавирусной инфекции не дают врачам ответа на все возможные вопросы в отношении использования у пациентов с ССЗ одной из основных групп лекарственных препаратов – антиагрегантной терапии и, в частности, ацетилсалициловой кислоты (АСК). Ретроспективное исследование исходов у госпитализированных пациентов ($n=336$) показало, что лечение антиагрегантами было связано с меньшим риском смерти. А в рандомизированном исследовании RECOVERY ($n=14\ 892$) госпитализированные пациенты, получавшие АСК в дозе 150 мг ($n=7351$), имели меньшую продолжительность госпитализации, причем большая доля таких пациентов были выписаны из больницы живыми в течение 28 дней.

Поскольку АСК оказывает влияние на воспалительный ответ, ряд авторов предполагали возможное повышение риска инфицирования COVID-19 на фоне ее использования, что не нашло подтверждения в исследованиях. Вместе с тем некоторые авторы считают, что в качестве механизма АСК при COVID-19 лежит подавление избыточной воспалительной реакции, вследствие чего проявления заболевания и его длительность могут уменьшаться.

В свете сказанного повышенный практический интерес представляет разработанная группой российских специалистов Резолюция Совета экспертов по обмену научным опытом применения антиагрегантов, включая АСК, в качестве профилактики артериальных сосудистых осложнений COVID-19 в разные периоды заболевания.

В Совете экспертов приняли участие специалисты разных специальностей (терапия, кардиология и ангиология, лабораторная медицина, гематология, клиническая фармакология, реанимация и интенсивная терапия), имеющие клинический опыт лечения пациентов с COVID-19:

- Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ НМИЦ ТПМ, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России;
- Бурячковская Л.И., д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы механизмов тромбообразования Института экспериментальной кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»;
- Вавилова Т.В., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Минздрава России;
- Карпов Ю.А., д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии»;
- Ломакин Н.В., д-р мед. наук, руководитель отделения неотложной кардиологии с блоком кардиореанимации ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ, главный внештатный специалист-кардиолог Управления делами Президента РФ;
- Мартынов А.И., академик РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1 лечебно-

го факультета с курсом эхокардиографии ФГБУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», президент Российского научного медицинского общества терапевтов;

- Ройтман Е.В., д-р биол. наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», президент Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии;
- Сычев Д.А., профессор РАН, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО.

По итогам заседания эксперты пришли к следующим выводам:

1. У пациентов с имеющимися ССЗ, определяющими показания к приему АСК, следует рассмотреть возможность продолжения приема препарата во время коронавирусной инфекции и после перенесенного заболевания. При этом необходимо мотивировать к приему АСК пациентов, которые перенесли инфекцию и по каким-то причинам не получают этот антиагрегант.
2. У пациентов с развившимся ССЗ во время коронавирусной инфекции следует руководствоваться актуальными рекомендациями научных сообществ (Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца», 2020; «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы», 2020; «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы», 2020). При этом следует выбирать антитромботические стратегии с учетом повышенного ишемического и тромботического риска, а также межлекарственного взаимодействия. Необходимо рассматривать инфекционный процесс как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений.
3. У стационарных пациентов использование АСК на фоне коронавирусной инфекции способствует сокращению сроков госпитализации и летальности. Может быть рассмотрен вопрос о добавлении АСК к стандартной антикоагулянтной терапии у пациентов низкого риска геморрагических осложнений при отсутствии противопоказаний*. Для решения этого

вопроса целесообразно использование специальных шкал (например, HAS-BLED).

4. У амбулаторных пациентов, не получающих по той или иной причине антикоагулянты, возможно назначение АСК в минимально возможной дозе 75 мг с целью снижения риска осложнений и неблагоприятных исходов*. Необходимо тщательно взвесить соотношение пользы терапии и возможного риска геморрагических осложнений.
5. У пациентов без ССЗ, перенесших коронавирусную инфекцию и не получающих АСК, следует пересмотреть основания к назначению препарата, принимая во внимание факт перенесенного инфекционного заболевания как дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска*. Для расчета глобального сердечно-сосудистого риска в этом случае рекомендовано пользоваться альтернативными сердечно-сосудистыми шкалами, учитывающими протромботический и провоспалительный статус пациента (например, Reynolds Score: <http://www.reynoldsriskscore.org/>) [2].

Был обсужден вопрос совместного применения АСК и антикоагулянтов. С целью снижения риска кровотечений рекомендованы использование минимально возможной дозы АСК (75 мг) и применение ингибиторов протонной помпы. При необходимости применения жаропонижающих средств рекомендуется выбирать лекарственные средства, содержащие парацетамол.

Повреждение вирусом кишечника может привести к нарушению всасывания лекарственных препаратов. Эксперты сошлись во мнении, что по возможности следует отдавать предпочтение препаратам, всасывающимся преимущественно в желудке, например, АСК без кишечнорастворимой оболочки.

Источник финансирования. Материал подготовлен при поддержке АО «Нижфарм» (группа компаний STADA). Мнение участников совета экспертов может не совпадать с мнением компании STADA.

Funding source. The material was prepared with the support of Nizhpharm JSC (group of companies STADA). The opinion of the experts may not coincide with the opinion of the company.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и соавт. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)»: анализ 1000 пациентов. Российский кардиологический журнал. [Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. et al. "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4165 (in Russian)]2020;25(11):4165. doi:10.15829/1560-4071-2020-4165
2. Резолюция Совета экспертов по обмену научным опытом применения антиагрегантов, включая ацетилсалициловую кислоту, в качестве профилактики артериальных сосудистых осложнений COVID-19 в разные периоды заболевания. *Терапия*. 2021;9:113-24 [Resolution of the Council of experts on scientific experience exchange of antiplatelet drugs use, including acetylsalicylic acid for prevention of COVID-19 arterial vascular complications in different time of the disease. *Therapy*. 2021;9:113-24 (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.9.113-124>



OMNIDOCTOR.RU

*Не является показанием для назначения лекарственных препаратов АСК в Российской Федерации.

Язвенный колит. К 180-летию описания Карлом Рокитанским

О.В. Князев¹⁻³, А.В. Каграманова¹, А.И. Парфенов^{✉1}

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В статье названы основные исторические вехи в описании и изучении язвенного колита со времен Гипократа и до наших дней. Первое описание морфологической картины неспецифического язвенного колита (НЯК) представлено венским патологоанатомом Карлом Рокитанским в 1842 г. Термин «язвенный колит» предложил С. Уилкс (S. Wilks) в 1859 г. Подробное описание заболевания в 1875 г. продемонстрировали Уилкс и Моксон (S. Wilks, W. Моксон). В самостоятельную нозологическую форму НЯК выделен в 1888 г. английским врачом Уайтом (W. White). Боас (Boas) в 1903 г. впервые представил дифференциальную диагностику НЯК и хронической дизентерии. Термин «неспецифический язвенный колит» в России впервые введен А.С. Казаченко в докладе на XIII Съезде российских хирургов в 1913 г.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, история описания, язвенный колит

Для цитирования: Князев О.В., Каграманова А.В., Парфенов А.И. Язвенный колит. К 180-летию описания Карлом Рокитанским. Терапевтический архив. 2021;93(12):1564–1568. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201219

HISTORY OF MEDICINE

Ulcerative colitis. To the 180th anniversary of the description by Karl Rokytansky

Oleg V. Knyazev¹⁻³, Anna V. Kagramanova¹, Asfold I. Parfenov^{✉1}

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Ryzykh National Medical Research Center of Coloproctology, Moscow, Russia;

³Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Abstract

The article describes the main historical milestones in the description and study of ulcerative colitis from the time of Hippocrates to the present day. The first description of the morphological picture of non-specific ulcerative colitis (NUC) was presented by the Viennese pathologist Karl Rokytansky in 1842. The term "ulcerative colitis" was coined by S. Wilks in 1859. A detailed description of the disease was presented in 1875 by S. Wilks and W. Maxon. In an independent nosological form, NUC was isolated in 1888 by the English doctor White. Boas in 1903. For the first time, he presented the differential diagnosis of NUC and chronic dysentery. The term "non-specific ulcerative colitis" in Russia was first introduced by A.S. Kazachenko in a report at the XIII Congress of Russian Surgeons in 1913.

Keywords: inflammatory bowel disease, description history, ulcerative colitis

For citation: Knyazev OV, Kagramanova AV, Parfenov AI. Ulcerative colitis. To the 180th anniversary of the description by Karl Rokytansky. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021;93(12):1564–1568. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201219

Введение

Язвенный колит (ЯК) – хроническое иммуновоспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся диффузным воспалением слизистой оболочки толстой кишки, распространяющимся от прямой кишки в проксимальном направлении, и внекишечными (системными) проявлениями. ЯК относится к тяжелым заболеваниям с рецидивирующим или непрерывным течением, частыми осложнениями, иногда требующими хирургического вмешательства [1]. Болезнь обычно начинается в 20–40-летнем возрасте [2], характеризуется кровавой диареей и абдоминальным болевым синдромом [3].

Заболеваемость и распространенность ЯК наряду с болезнью Крона наиболее высока в индустриально развитых стра-

нах Западной Европы и Северной Америки. В последние годы в развивающихся странах также наблюдается рост этих показателей, вероятно, связанный с изменением факторов окружающей среды, таких как рафинированная диета, изменение микробиоты кишечника, неконтролируемый прием антибиотиков, загрязнение окружающей среды и др. [4]. Этиология ЯК до сих пор не установлена. К наиболее важным факторам риска развития ЯК, известным в настоящее время, относятся: курение сигарет [5], аппендэктомия, которая, по-видимому, имеет протективный эффект [6], и наследственность [7].

Древний мир

Самые ранние описания хронической кровавой диареи относятся к временам древней китайской медицины.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Парфенов Асфольд Иванович** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(916)678-10-17; e-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Князев Олег Владимирович – д-р мед. наук, зав. отд.-нием воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. научно-образовательного отд., вед. специалист организационно-методического отд. по колопроктологии ГБУ НИИ ОЗММ ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих», вед. науч. сотр. ГБУ НИИОЗММ. ORCID: 0000-0001-7250-0977

Каграманова Анна Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд.-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-3818-6205

✉ **Asfold I. Parfenov.** E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Oleg V. Knyazev. ORCID: 0000-0001-7250-0977

Anna V. Kagramanova. ORCID: 0000-0002-3818-6205

В 722 г. до н.э. в основополагающем трактате традиционной китайской медицины – «Канон Желтого императора о внутреннем» описаны симптомы (боль в животе, диарея, ректальное кровотечение), напоминающие ЯК [8].

Многие врачи римского античного общества, включая Гиппократ (460–377 гг.), Аретей (ок. 80–138 гг.) и Сорана Эфесского (170 г.), описывали различные варианты хронической диареи с прожилками крови и язвами в кишке [9].

В IV в. до н.э. великий греческий врач Гиппократ дал описание кровавого стула с прожилками слизи [10], а в I в. новой эры Аретей из Каппадокии [11] отметил особый тип «гнилой эвакуации», встречающийся чаще у женщин, чем у мужчин. Даже если оба врача распознали разные формы диареи, они не могли в то время различить инфекционные и неинфекционные причины заболевания.

Первые сообщения о случаях ЯК

В XVII в. во время эпидемии дизентерии в Америке английский врач Т. Sydenham [1624–1689 гг.] (рис. 1) подробно описал случаи «кровавого поноса» (“bloody flux”), характеризующегося наличием крови, смешанной с жидким водянистым стулом. Этиология этих симптомов с большей вероятностью была инфекционной, хотя, возможно, среди описанных случаев были случаи ЯК [12].

Историками высказано предположение, что наследный принц Шотландии Charles Edward Louis Philip (1720–1788) излечился, вероятно, от ЯК, исключив из диеты молочные продукты [13].

В XVIII в. английский врач Birch сообщил о «кровянистой диарее» 40-летнего мужчины, у которого в 1756 г. появился частый жидкий стул с кровью, а 5 лет спустя развились желтуха, лихорадка и эпизодические боли в животе. В последующие годы пациент предъявлял жалобы на боли в глазах и суставах, что могло свидетельствовать о внекишечных проявлениях заболевания. Симптомы продолжались с перерывами, пока пациент не умер в 1774 г. [14]. В 1793 г. британский врач и патологоанатом М. Baillie (1761–1823) опубликовал книгу «Патологическая анатомия некоторых наиболее важных частей человеческого тела», в которой предположил, что, принимая во внимание результаты вскрытий, во второй половине XVIII в. люди умирали от ЯК [15]. Giovanni Margagni из Италии [16] впервые сопоставил прижизненные симптомы заболевания с посмертным исследованием органов для идентификации болезни. Его основная работа «De Sedibu et Causis Morborum» (1761 г.) основана на 700 случаях, среди которых были, несомненно, и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК).

Первое описание морфологической картины ЯК принадлежит венскому патологоанатому Карлу Рокитанскому (рис. 2), которое он представил в 1842 г. в докладе «О катаральном воспалении кишечника» [17]. Выполнив несколько тысяч вскрытий умерших от инфекционного колита, он описал «язвенноподобный колит». В циркуляре №4 в 1865 г. уже содержалась детальная характеристика гистологической картины ЯК, базирующаяся на исследовании свыше 200 аутопсий. Заболевание описывалось в фолликулах и железистых структурах кишечного эпителия. «Разрыв увеличенных фолликулов приводил к сливным и распространяющимся изъязвлениям» [18].

В 1859 г. английский врач С. Уилкс (1824–1911) первым использовал термин «язвенный колит» в описании болезни 42-летней пациентки с диареей и лихорадкой, которые первоначально расценили как отравление мышьяком. Вскрытие показало трансмуральное язвенное воспаление всей толстой кишки и подвздошной кишки, первоначально



Рис. 1. Томас Сиденхем (10.09.1624–29.12.1689), Мэтью Бейли (27.10.1761–23.09.1823).

Fig. 1. Thomas Sydenham (10.09.1624–29.12.1689), Matthew Baillie (27.10.1761–23.09.1823).

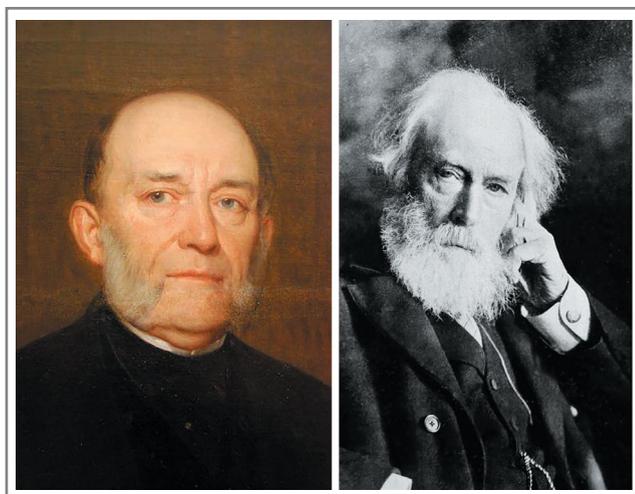


Рис. 2. Карл фон Рокитанский (19.02.1804–23.07.1878), Самуэль Уилкс (2.06.1824–8.11.1911).

Fig. 2. Carl von Rokitansky (19.02.1804–23.07.1878), Samuel Wilks (2.06.1824–8.11.1911).

обозначенное как простой ЯК, но лишь много лет спустя выяснилось, что речь шла о болезни Крона.

В 1862 г. Samuel Osborne Habershon впервые описал наличие псевдополипов у пациента с ЯК в труде «Болезни брюшной полости» [8, 19].

Наиболее подробное описание ЯК представили в 1875 г. Уилкс и Моксон. Примерно в то же время аналогичные сообщения появились в Европе. В 1885 г. Henry William Alchin (1846–1912) сообщил о распространенном язвенном поражении толстой кишки у молодой женщины, умершей после 6 нед острой диареи [20].

К 1893 г. врачи Лондонского Гарвейского общества из Германии, Италии и Франции уже отличали диарею, возникающую при ЯК, от диареи, обусловленной инфекцией, в частности дизентерией [9].

Английский врач сэр William Hale-White (1857–1949) опубликовал серию клинических случаев «язвенного колита», наблюдавшегося во время эпидемии дизентерии. С этого времени термин «язвенный колит» вошел в общий медицинский словарь.

В 1913 г. на XIII Съезде российских хирургов А.С. Казаченко из клиники военно-полевой хирургии Медико-

хирургической академии, руководимой профессором В.А. Оппелем, впервые предложил термин «неспецифический язвенный колит», противопоставив его терминам «дизентерия», «амебиаз» и «туберкулез толстой кишки».

Диагностика и лечение ЯК

В 1909 г. Королевское медицинское общество в Лондоне провело симпозиум, на котором представили и обсуждали более 300 пациентов, лечившихся в лондонских больницах с 1883 по 1908 г. с тяжелым воспалением суставов и толстой кишки. В ходе этого симпозиума обсуждались различные аспекты заболевания, такие как факторы риска (ранний взрослый и средний возраст), общие симптомы (диарея и кровотечение), различные варианты лечения и осложнения ЯК (141 пациент умер от перфорации толстой кишки, кровотечения, заболеваний печени, септической инфекции, тромбоэмболии легочной артерии и дефицита питания). Лечение ЯК включало в себя множество вариантов: «грязные диеты», средство Сиденхама (3 pinty молока в сутки, скисшего от молочной кислоты), вяжущие средства, опиум, настойку гаммелиса, ректальные инстилляции борной кислоты, нитрата серебра или креолина. Основной причиной возникновения ЯК считали бактериальную инфекцию [21].

В марте 1909 г. Британский медицинский журнал опубликовал «Обращение Г. Хокинса о естественном течении язвенного колита и его лечении». В этой лекции, прочитанной в Бристольским медико-хирургическом обществе, высказали предположения о бактериальной инфекции как основной причине возникновения ЯК. Herbert Percy Hawkins указал, что «ничего нельзя сделать, пока не будет выяснена естественная причина болезни», и необходимо найти активные бактериальные агенты, вызывающие заболевание, чтобы с ними можно было бороться [22].

Попытки хирургического лечения ЯК начали появляться примерно в последнем десятилетии XIX в. Самой популярной операцией в то время была аппендикостомия или, если аппендикс удалили, клапанная цекостомия с последующим орошением толстой кишки. В 1893 г. английский хирург Arthur William Mayo Robson (1853–1933), профессор хирургии Йоркширского колледжа Университета Виктории, выполнил оперативное вмешательство у 37-летней пациентки с воспалением кишечника и кровавой диареей с наложением временной паховой колостомы, обеспечением ежедневных орошений настойками ипекакуаны и гаммелиса, а затем и раствором борной кислоты, позволяющим закрыть колостому [23]. В 1902 г. Robert Fulton Weir (1838–1927) в Нью-Йорке первым выполнил аппендикостомию пациенту с ЯК, чтобы обеспечить орошение толстой кишки антибактериальными растворами (5% раствором метиленового синего и 5% раствором нитрата серебра или висмута). На протяжении многих лет аппендикостомия Вейра оставалась стандартом лечения тяжелого ЯК [24]. В 1907 г. Percy Lockhart-Mummery (1875–1957) первым продемонстрировал недавно разработанный проктосигмоидоскоп с подсветкой, явившийся безопасным и бесценным инструментом для исследования толстой кишки.

Первое сообщение о хирургическом лечении ЯК в России принадлежит В.А. Оппелю, который в 1907 г. на заседании Общества русских врачей сделал доклад на тему «К вопросу о хирургическом лечении хронических язвенных колитов».

В дальнейшем изучении ЯК в нашей стране определенное значение имели работы крупнейших российских клиницистов: И.А. Кассирского, И.П. Буша, А.Г. Алексеева, Г.И. Терехова и др. Бесспорной стала нозологическая

самостоятельность ЯК благодаря фундаментальным трудам А.Ф. Билибина, Е.М. Тареева, С.М. Рысса. Изучению клинических форм болезни, особенностям течения и исходов посвящены работы В.К. Карнаухова, И.Ф. Лорие, С.И. Ратнера и др. Совершенствованию методов и технике хирургического лечения посвящены труды А.А. Бусалова и С.С. Юдина, А.А. Васильева, А.Н. Рыжих и Ж.М. Юхвдовой. Большое внимание уделялось изучению обменных и биохимических нарушений при ЯК, опубликованных в работах М.Е. Турчинса, Я.А. Макаревича. Активно разрабатываются патогенетические методы лечения (А.Ф. Билибин, С.И. Ратнер, С.М. Рысс, Я.А. Макаревич, И.Н. Щетина, Kirsner, Watkinson, Kuhn и др.).

Благодаря углубленным комплексным исследованиям упомянутых выше авторов изучение ЯК значительно продвинулось вперед.

Прорыв в изучении ЯК (1910–1950 гг.)

В течение десятилетий после 1909 г. сообщения о клинических наблюдениях ЯК начали поступать со всего мира. В 1913 г. эта болезнь стала одной из основных обсуждаемых тем на Парижском медицинском конгрессе. В том же году первые рентгенологические признаки ЯК независимо описаны Sterlin и Kienbock, а первое сообщение о клиническом случае этой болезни в Америке опубликовано Басслером из Нью-Йорка [25, 26]. Позднее начали появляться первые описания ЯК у детей. К ним относится отчет Гельмгольца из клиники Мейо в 1923 г. о клинических особенностях болезни у 5 детей в возрасте от 8 до 15 лет [23] и отчет клиники Мейо в 1940 г. о 95 пациентах детского возраста с ЯК [27]. Также признано влияние ЯК на рост и половое развитие детей. В 1939 г. Davidson из Мемориального госпиталя Бронкса сообщил о нарушении роста у детей, страдающих ЯК, а в 1937 г. Welch и его коллеги пытались объяснить дефицит питательных веществ при ЯК, демонстрируя значительные потери белков и электролитов с калом [28]. Впервые Spriggs в 1934 г. и Moltke в 1937 г. продемонстрировали семейную предрасположенность к ЯК: 5 семей с множественными случаями заболевания в семье (мать/дочь – в 2 семьях, брат/сестра – в 2, отец/дочь – в 1) [29]. В 1915 г. достигнута еще одна важная веха: J. Hewitt показал связь между длительным течением ЯК и полипами [30], а в 1948 г. Owen Harding Wangensteen сообщил, что ЯК является предвестником рака толстой кишки [31].

Лечение

За последние 70–80 лет терапия ЯК претерпела существенные изменения, что привело к снижению смертности и улучшению качества жизни больных ЯК.

Медицинские вмешательства включали несколько экспериментальных методов лечения, таких как «органотерапия», которая заключалась в кормлении пациентов сырой свиной тонкой кишкой в надежде восполнить недостаток гипотетического фактора [32]. Другим предложенным вариантом лечения была «ионизирующая терапия», которая заключалась в орошении кишечника раствором цинка и затем пропускании электрического тока через раствор [33]. Более того, в 1923 г. в своей статье о ЯК немецкий врач Н. Strauss предположил, что в лечении ЯК могут быть полезны щадящая диета и переливание крови [34]. С. Murray и A. Sullivan были впечатлены хронологической взаимосвязью между эмоциональными расстройствами и появлением кишечных симптомов у мужчин и женщин со значительными эмоциональными нарушениями, связанными с их браком, семейной жизнью и межличностными отношениями,

что послужило причиной возникновения сообщений о взаимосвязи психогенных факторов и ЯК [35, 36].

В очерках психиатров в 1930 и 1940-х годах описаны такие черты характера больного ЯК, как «незрелость пациента, нерешительность, чрезмерная зависимость и сложные межличностные отношения, связанные с критическими эмоциональными событиями, включая потерю любимого человека, чувство социального отторжения и материнского доминирования». В 1930–1950-е годы психотерапия была важной частью лечения ЯК. Grace, Pinsky и Wolff сообщили о снижении частоты оперативных вмешательств, меньшем количестве серьезных осложнений и более низких показателях смертности у 34 пациентов с ЯК, получавших психотерапию для контроля стресса. Спустя годы Feldman и соавт. в контролируемом исследовании 34 больных ЯК не обнаружили доказательств психогенной причины возникновения ЯК [37].

Биологическая терапия: прошлое, настоящее, будущее

Важнейшим этапом развития медицины за последние 20 лет стало внедрение достижений молекулярной биологии и генетики в диагностику и лечение ЯК. Огромный объем данных свидетельствовал о сложности патогенеза ЯК. Молекулярные методы исследования показали, что такой цитокин, как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), играет важную роль в воспалительном процессе при ВЗК, что послужило основой для разработки моноклональных антител против ингибирования действия ФНО- α . В 1990-х годах провели исследования, в которых обнаружили высокую концентрацию ФНО- α в крови, кале и биоптатах слизистой оболочки толстой кишки, что привело к применению анти-ФНО-препаратов при лечении больных ЯК [38–41]. В 2016 г. для лечения ЯК одобрили препарат ведолизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее интегрин $\alpha 4\beta 7$ [42]. В 2019 г. в Европе, а в 2020 г. в России с целью лечения больных ЯК зарегистрирован очередной антицитокиновый препарат – устекинумаб – человеческое моноклональное антитело,

обладающее высокой специфичностью к субъединице p40 интерлейкинов 12 и 23 [43].

Несмотря на множество генно-инженерных биологических препаратов, используемых для лечения ЯК, до 15–20% больных нуждаются в проведении иных методов терапии. В свете этого необходим поиск новых методов для лечения ЯК. Комплекс патологических процессов, возникающих при ВЗК, требует восстановления нарушенного дисбаланса иммунной системы, нормализации баланса микробиоты кишечника и регенерации поврежденной слизистой оболочки кишки. Одновременно осуществлять процесс восстановления поврежденных тканей кишки и коррекцию иммунологических нарушений может на данном этапе медицинской науки только клеточная терапия. Контролируемая дифференцировка соматических стволовых клеток имеет большой терапевтический потенциал для регенерации тканей и лечения многих дегенеративных и аутоиммунных заболеваний. Достижения в изучении иммуносупрессивного и регенеративного эффекта мезенхимальных стромальных клеток позволили в конечном итоге привести к разработке новых методов лечения больных ЯК [44].

Заключение

ЯК впервые описан в медицинской литературе много веков назад. Но со времен применения сульфасалазина и стероидов, продолжавшегося последние 50–60 лет, наши знания о патогенезе и лечении ЯК изменились. Наступила эпоха биологической терапии. Благодаря альтернативным генно-инженерным препаратам уменьшились показатели смертности, частота обострений и повысилось качество жизни больных [44]. Продолжаются изучение патогенеза ВЗК и поиск новых мишеней воздействия биологических препаратов.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Список сокращений

ВЗК – воспалительное заболевание кишечника
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ЯК – язвенный колит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хатков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В., и др. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга. М.: Вита-ПРЕСС, 2017 [Khatkov IE, Parfenov AI, Kniazev OV, et al. *Vospalitel'nye zaboolevaniia kishechnika v praktike terapevta i khirurga*. Moscow: Vita-PRESS, 2017 (in Russian)].
2. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54. DOI:10.1053/j.gastro.2011.10.001
3. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1713-25.
4. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;6(5):339-46. DOI:10.1056/NEJMc1113995
5. Roberts CJ, Diggle R. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6339):440. DOI:10.1136/bmj.284.6317.706
6. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, et al. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1994;106(5):1251-3. DOI:10.1016/0016-5085(94)90016-7
7. Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2003;124(2):521-36. DOI:10.1053/gast.2003.50045
8. Kirsner JB. Ulcerative colitis. In: JB Kirsner. *Origin and directions of inflammatory bowel disease*. Dordrecht: Kluwer Academic, 2001.
9. Alexander-Williams J. Historical review. In: *Inflammatory bowel diseases*. 3rd ed. Ed RB Alan, JM Rhodes, SB Hanauer, et al. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1983; p. 3-10.
10. Lim ML, Wallace MR. Infectious diarrhea in history. *Infect Dis Clin North Am*. 2004;18(2):261-74. DOI:0.31631/2073-3046-2021-20-3-118-128
11. Aretaeus of Cappadocia. *The extant works of Aretaeus, the Cappadocian*. Ed, transl. F. Adams (1856). Republished Boston: Milford House, 1972.
12. Sydenham T. *The whole works of that excellent practical physician, Dr Thomas Sydenham, the third edition corrected from original Latin by John Pechey*. London: Wellington, 1701.
13. Wilson PJE. The young pretender. *Br Med J*. 1961;2:1226.
14. Burch W, Gump DW, Krawitt EL. Historical case report of Sir William Johnson, the Mohawk Baronet. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(8):1023-5.

15. Baillie M. The morbid anatomy of some of the most important parts of the human body. London: J. Johnson and G. Nicol, 1793.
16. Morgagni GB. De sedibu et causis morborum, remondini. Venice, 1761.
17. Rokitsansky K. A manual of pathologic anatomy. 4 Volumes. London: Sydenham Society, p. 1849-54.
18. Crohn BB. An historic note on ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1962;42:366-7.
19. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *London Medical Gazette*. 1859;2:264-5.
20. Allchin WH. A discussion on "ulcerative colitis": introductory address. *Proc R Soc Med*. 1909;2 (Med Sect):59-75.
21. Kirsner JB. The development of American gastroenterology. New York: Raven Press, 1990.
22. Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. A tale of two diseases: the history of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(5):341-8 DOI:10.1016/j.crohns.2013.09.009
23. Robson MAW. Cases of colitis with ulceration treated by inguinal colostomy and local treatment of the ulcerated surfaces with subsequent closure of the artificial anus. *Trans Clin Soc Lond*. 1893;26:213-5.
24. Weir RF. A new use for the useless appendix in the surgical treatment of obstinate colitis. *Med Rec (NY)*. 1902;62:201-2.
25. Bassler A. Ulcerative colitis. *Interstate Med J*. 1913;20:705-6.
26. Helmholtz HF. Chronic ulcerative colitis in childhood. *Am J Dis Child*. 1923;26(5):418-30.
27. Jackman RJ, Barga JA, Helmholtz HF. Life histories of ninety-five children with chronic ulcerative colitis: a statistical study based on comparison with a whole group of eight hundred and seventy-one patients. *Am J Dis Child*. 1940;59(3):459-67.
28. Davidson M. Infantilism in ulcerative colitis. *Arch Intern Med (Chic)*. 1939;64(6):1187-95.
29. Kirsner JB, Spencer JA. Family occurrences of ulcerative colitis, regional enteritis, and ileocolitis. *Ann Intern Med*. 1963;59:133-44.
30. Hewitt JH, Howard WT. Chronic ulcerative colitis with polyps: a consideration of the so-called colitis polyposa (Virchow). *Arch Intern Med (Chic)*. 1915;15(5_1):714-23.
31. Wangenstein OH, Toon RW. Primary resection of the colon and rectum with particular reference to cancer and ulcerative colitis. *Am J Surg*. 1948;75(2):384-404.
32. Gill AM. Treatment of ulcerative colitis with intestinal mucosa. *Proc R Soc Med*. 1946;39:517-9.
33. Burnford J. Ulcerative colitis: its treatment by ionization: summary of twenty-eight cases. *Br Med J*. 1930;2(3641):640-1.
34. Strauss H. Ueber Kolitis-Probleme. *Dtsch Med Wochenschr*. 1923;49(52):1568-70.
35. Murray C. Psychogenic factors in the etiology of ulcerative colitis. *Am J Dig Dis*. 1930;180:239.
36. Sullivan A. Psychogenic factors and ulcerative colitis. *Am J Dig Dis*. 1935;2:651.
37. Kirsner JB. Historical origins of current IBD concepts. *World J Gastroenterol*. 2001;7(2):175-84. DOI:10.3748/wjg.v7.i2.175
38. Braegger CP, Nicholls S, Murch SH, et al. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet*. 1992;339:89-91. DOI:10.1016/0140-6736(92)90999-j
39. Murch SH, Braegger CP, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Location of tumour necrosis factor alpha by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease. *Gut*. 1993;34:1705-9. DOI:10.1136/gut.34.12.1705
40. Murch SH, Lamkin VA, Savage MO, et al. Serum concentrations of tumour necrosis factor alpha in childhood chronic inflammatory bowel disease. *Gut*. 1991;32:913-7. DOI:10.1136/gut.32.8.913
41. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76. DOI:10.1056/NEJMoa050516
42. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710. DOI:10.1056/NEJMoa1215734
43. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al.; UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-14. DOI:10.1056/nejmoa1900750
44. Князев О.В., Парфенов А.И. Клеточные технологии и биологическая терапия хронических воспалительных заболеваний кишечника. М.: Вита-ПРЕСС, 2020 [Kniazev OV, Parfenov AI. Kletochnye tekhnologii i biologicheskaja terapiia khronicheskikh vospalitelnykh zabolevanii kishhechnika. Moscow: Vita-PRESS, 2020 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.04.2021



OMNIDOCTOR.RU