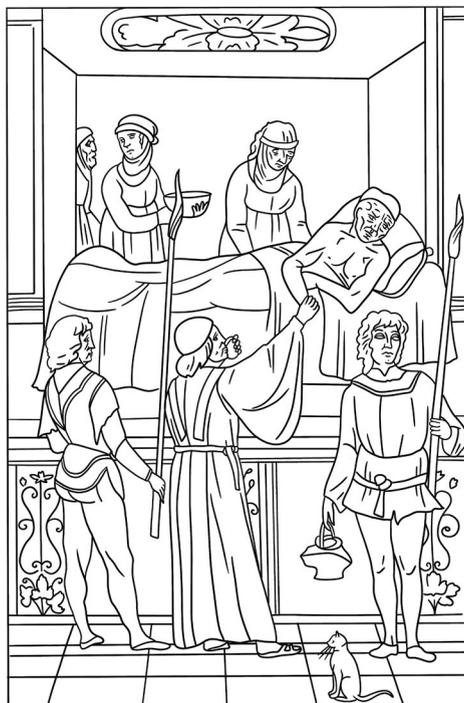


TER-ARKHIV.RU

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



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 94

—
8.2022

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 Пе-
речень ведущих рецензируемых научных жур-
налов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публи-
кация основных результатов диссертационных
исследований 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

+7 (495) 098-03-59 (доб. 314)

j.astrakhantseva@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 авто-
ров и договором публичной оферты можно ознако-
миться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разре-
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 25.08.2022
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 26 500 экз.
Свободная цена

Адрес типографии:
ООО «РПК «ЗЕТАПРИНТ»
115088, Москва, 2-й Южнопортовый пр., д. 26А, стр. 31

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 94

8.2022

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»

Вопросы диагностики и лечения

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, акад. РАН, д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),

Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),

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

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

В.А. РЕШЕТНИКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),

А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),

А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), Р.А. ХАЛЬФИН (Москва),

Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), В.О. ЩЕПИН (Москва),

Ј.Р. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),

М. LEJA (Рига, Латвия), K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),

М. 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

+7 (495) 098-03-59 (ext. 314)

j.astrakhantseva@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: 25.08.2022

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 26 500 copies.

Free price

Printing House:

RPK ZETAPRINT

26A-31 Yuzhnoportovy 2nd proezd, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 94

8.2022

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

Diagnostic and treatment issues

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, Academician of RAS

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

V.N. KOVALENKO (Kiev), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),

L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),

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

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

V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),

A.V. STARODUBOVA (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),

A.S. TRUKHMANOV (Moscow), R.A. HALFIN (Moscow),

E.I. SHMELEV (Moscow), V.O. SHEPIN (Moscow),

J.P. GISBERT (Madrid, Spain), R. KREUTZ (Berlin, Germany),

M. LEJA (Riga, Latvia), K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

В.И. Симаненков, С.А. Алексеенко
Перспективы индивидуализированной эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Pro et contra

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В.И. Симаненков, И.В. Маев, О.Н. Ткачева, С.А. Алексеенко, Д.Н. Андреев, Н.В. Бакулина, И.Г. Бакулин, Д.С. Бордин, Т.Д. Власов, Н.М. Воробьева, В.Б. Гриневиц, И.В. Губонина, М.Ю. Дробижев, Н.С. Ефремов, А.Е. Каратеев, Ю.В. Котовская, Ю.А. Кравчук, Г.Г. Кривобородов, Е.В. Кульчавеня, А.М. Лила, М.В. Маевская, А.С. Некрасова, Е.А. Полуэктова, Т.В. Попкова, О.А. Саблин, О.И. Соловьева, А.Н. Суворов, Г.Н. Тарасова, Д.И. Трухан, А.В. Федотова
Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.М. Мкртумян, Л.А. Звенигородская, М.В. Шинкин
Исследование микроциркуляции и тканевого метаболизма в качестве ранних диагностических критериев риска развития диабетической стопы

Е.В. Старикова, Ю.С. Галеева, Д.Н. Андреев, Ф.С. Соколов, Д.Е. Федоров, А.И. Манолов, А.В. Павленко, К.М. Климина, В.А. Веселовский, А.В. Заборовский, В.В. Евдокимов, Н.Г. Андреев, М.К. Девкота, А.К. Фоменко, В.А. Харьковский, П.О. Асадулин, С.А. Кучер, А.С. Черёмушкина, О.О. Янушевич, И.В. Маев, Н.И. Крихели, О.В. Левченко, Е.Н. Ильина, В.М. Говорун
Состав микробиоты ротоглотки у пациентов с пневмонией различной степени тяжести, вызванной вирусом SARS-CoV-2

А.Н. Сасунова, А.А. Гончаров, С.В. Морозов, В.А. Исаков
Модификация паттернов питания больных неалкогольным стеатогепатитом

И.П. Грушко, Е.Б. Романова, Т.И. Твердохлебова, М.Н. Гапон, С.Ю. Водяницкая
Сравнительная оценка эффективности нарлапревира в составе интерфероновой и безинтерфероновой схем лечения больных хроническим гепатитом С

Н.В. Бакулина, С.В. Тихонов, Ю.Г. Топалова, Т.А. Ильчишина, Р.В. Васильев
Эзофагопротективная терапия у пациентов с эрозивным эзофагитом

EDITORIAL ARTICLE

935 Vladimir I. Simanenkov, Sergei A. Alekseenko
Prospects for personalized *Helicobacter pylori* eradication therapy. Pro et contra

GUIDELINES

940 Vladimir I. Simanenkov, Igor V. Maev, Olga N. Tkacheva, Sergei A. Alekseenko, Dmitry N. Andreev, Natalia V. Bakulina, Igor G. Bakulin, Dmitry S. Bordin, Timur D. Vlasov, Natalya M. Vorobyeva, Vladimir B. Grinevich, Irina V. Gubonina, Michail Yu. Drobizhev, Nikolay S. Efremov, Andrey E. Karateev, Yulia V. Kotovskaya, Iurii A. Kravchuk, Grigory G. Krivoborodov, Ekaterina V. Kulchavenya, Aleksander M. Lila, Marina V. Maevskaya, Anna S. Nekrasova, Elena A. Poluektova, Tatiana V. Popkova, Oleg A. Sablin, Olga I. Solovyeva, Alexander N. Suvorov, Galina N. Tarasova, Dmitry I. Trukhan, Anastasia V. Fedotova
Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians

ORIGINAL ARTICLES

957 Ashot M. Mkrtyumyan, Larissa A. Zvenigorodskaya, Mikhail V. Shinkin
The study of microcirculation and tissue metabolism as early diagnostic criteria for the risk of diabetic foot development

963 Elizaveta V. Starikova, Julia S. Galeeva, Dmitry N. Andreev, Philipp S. Sokolov, Dmitry E. Fedorov, Aleksander I. Manolov, Alexander V. Pavlenko, Ksenia M. Klimina, Vladimir A. Veselovsky, Andrew V. Zaborovsky, Vladimir V. Evdokimov, Nikolai G. Andreev, Mikhail K. Devkota, Aleksei K. Fomenko, Vadim A. Khar'kovskii, Pavel O. Asadulin, Sergey A. Kucher, Aleksandra S. Cheremushkina, Oleg O. Yanushevich, Igor V. Maev, Natella I. Krikheli, Oleg V. Levchenko, Elena N. Ilina, Vadim M. Govorun
Composition of oropharyngeal microbiota in patients with COVID-19 of different pneumonia severity

973 Armida N. Sasunova, Alexey A. Goncharov, Sergey V. Morozov, Vasily A. Isakov
Modification of dietary patterns in patients with non-alcoholic steatohepatitis

979 Irina P. Grushko, Elena B. Romanova, Tatiana I. Tverdokhlebova, Marina N. Gapon, Svetlana Yu. Vodyanitskaya
Comparative evaluation of the effectiveness of narlaprevir in the composition of interferon and interferon-free treatment regimens for patients with chronic hepatitis C

985 Natalia V. Bakulina, Sergey V. Tikhonov, Yulia G. Topalova, Tatiana A. Ilchishina, Roman V. Vasilev
Esophagoprotective therapy in patients with erosive esophagitis

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

И.В. Маев, Е.В. Колмакова, С.Н. Бардаков, Р.В. Деев, Ю.А. Криволапов, И.Е. Коткас, Е.А. Манушина, С.А. Курбатов, П.Г. Цыганкова, А.М. Емелин, Н.В. Бакулина

Маски, скрывающие митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефаломиопатию: клиническое наблюдение

ОБЗОРЫ

Е.Л. Насонов

Роль интерлейкина-1 в развитии заболеваний человека: перспективы фармакотерапии. Обзор литературы

С.В. Яковлев, М.П. Суворова

Обоснование выбора антибиотика для лечения цистита: рекомендации клинических фармакологов. Обзор литературы

Ю.С. Филатова, И.Н. Соловьев

Гиалуроновая кислота в лечении остеоартрита различных локализаций. Обзор литературы

Л.А. Король, С.Н. Егорова, Д.А. Кудлай, И.И. Краснюк, С.С. Сологова, В.А. Король, Е.А. Смолярчук, И.А. Садковский, М.А. Мандрик

Современная экстенпоральная рецептура в системе гериатрической медицины: текущие возможности и будущие задачи. Обзор литературы

КОНСЕНСУС

В.П. Чуланов, Б.А. Бакиров, Н.Н. Везикова, В.Н. Городин, М.В. Журавлева, А.И. Загребнева, И.Г. Иванов, Н.В. Ломакин, Г.В. Лукина, Д.Л. Мойсова, З.Ю. Мутовина

Опыт упреждающей терапии ингибиторами рецептора ИЛ-6 и перспективы ее применения в рамках эволюции COVID-19

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

К.А. Пашков

Врачи в опере. Фабула концерта к 100-летию Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

CASE REPORTS

992 Igor V. Maev, Elena V. Kolmakova, Sergey N. Bardakov, Roman V. Deev, Yuri A. Krivolapov, Inna E. Kotkas, Elena A. Manushina, Sergei A. Kurbatov, Polina G. Tsygankova, Alexey M. Emelin, Natalia V. Bakulina

Masks hiding mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. Case report

REVIEWS

999 Evgeny L. Nasonov

Role of interleukin-1 in human diseases: pharmacotherapy prospects: A review

1006 Sergey V. Yakovlev, Margarita P. Suvorova

Rationale for choosing an antibiotic for the treatment of cystitis: recommendations of clinical pharmacologists: A review

1014 Yulia S. Filatova, Igor N. Soloviev

Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of various localization: A review

1020 Liudmila A. Korol, Svetlana N. Egorova, Dmitry A. Kudlay, Ivan I. Krasnyuk, Susanna S. Sologova, Viktoria A. Korol, Elena A. Smolyarchuk, Ivan A. Sadkovskii, Mark A. Mandrik

Modern extemporaneous formulations in the geriatric care management: current opportunities and future challenges. A review

CONSENSUS

1028 Vladimir P. Chulanov, Bulat A. Bakirov, Natalia N. Vezikova, Vladimir N. Gorodin, Marina V. Zhuravleva, Alena I. Zagrebneva, Igor G. Ivanov, Nikita V. Lomakin, Galina V. Lukina, Diana L. Moysova, Zinaida Iu. Mutovina

Experience of anticipatory therapy with IL-6 receptor inhibitors and perspectives for its use in the evolution of COVID-19

HISTORY OF MEDICINE

1036 Konstantin A. Pashkov

Fabulus of the concert for the 100th anniversary of Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Перспективы индивидуализированной эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Pro et contra

В.И. Симаненков^{✉1}, С.А. Алексеенко²

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

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

Аннотация

Статья посвящена дискуссионным аспектам эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Рассмотрены канцеропреventивные эффекты эрадикации. Описана отрицательная коморбидность между хеликобактерной инфекцией и такими патологиями, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, воспалительные заболевания кишечника и бронхиальная астма. Дана оценка перспектив применения популяционной, индивидуализированной и персонифицированной стратегий *H. pylori*-эрадикационной терапии. Предложены рекомендации по реализации индивидуализированной стратегии эрадикации *H. pylori* в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, канцеропреvention, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, воспалительные заболевания кишечника, бронхиальная астма, персонифицированная эрадикация

Для цитирования: Симаненков В.И., Алексеенко С.А. Перспективы индивидуализированной эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Pro et contra. Терапевтический архив. 2022;94(8):935–939. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201787

EDITORIAL ARTICLE

Prospects for personalized *Helicobacter pylori* eradication therapy. Pro et contra

Vladimir I. Simanenkov^{✉1}, Sergei A. Alekseenko²

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

²The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

Abstract

The article is devoted to debatable aspects of *Helicobacter pylori* eradication therapy. The eradication cancer-preventive effects are considered. A negative comorbidity between *H. pylori* infection and such diseases as gastroesophageal reflux disease, inflammatory bowel disease and bronchial asthma has been described. The perspectives of populational, individualized and personalized strategies for *H. pylori* eradication therapy assessment are given. Recommendations for individualized *H. pylori* eradication strategy implementation in practical healthcare are proposed.

Keywords: *Helicobacter pylori*, cancer prevention, gastroesophageal reflux disease, inflammatory bowel disease, bronchial asthma, personalized eradication

For citation: Simanenkov VI, Alekseenko SA. Prospects for personalized *Helicobacter pylori* eradication therapy. Pro et contra. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(8):935–939. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201787

В 1983 г. в журнале Lancet была опубликована статья австралийских исследователей R. Warren и В. Marshall, посвященная неидентифицированным микроорганизмам в слизистой оболочке желудка, позднее обозначенным как *Helicobacter pylori* [1]. В 2005 г. за работы, посвященные хеликобактерной инфекции, этим исследователям присудили Нобелевскую премию. Таким образом, с определенной долей условности можно констатировать, что хеликобактерной эре в следующем, 2023, году исполнится 40 лет. В преддверии этой даты представляется целесообразным обсудить некоторые дискуссионные аспекты проведения эрадикационной терапии *H. pylori*.

Хеликобактерной инфекцией заражено примерно 50% населения мира (>4 млрд человек). Множественные желудочно-кишечные и экстрагастроинтестинальные заболевания, ассоциированные с инфекцией *H. pylori*, представляют серьезную угрозу для здоровья человека и общества

в целом. В то же время следует признать, что диагностика и лечение, направленное на эрадикацию *H. pylori*, является тяжелым бременем для экономики и здравоохранения даже в странах с высоким уровнем экономического развития. За прошедшие после выхода статьи R. Warren и В. Marshall десятилетия выполнен огромный объем исследований, посвященных тактике эрадикационной терапии *H. pylori*. Только за последние годы приняты Киотский консенсус, V (а скоро будет опубликован и VI) Маастрихтский консенсус, вышли в свет многочисленные региональные и национальные клинические рекомендации [2–4]. Можно констатировать, что все эти консенсусы и клинические рекомендации базировались на популяционном подходе к эрадикации *H. pylori*, в соответствии с которым эрадикацию необходимо предложить всем инфицированным лицам. Конечной целью данной стратегии является полная ликвидация хеликобактерной инфекции.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Симаненков Владимир Ильич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова».
E-mail: visimanenkov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1956-0070

Алексеенко Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ДВГМУ.
ORCID: 0000-0003-1724-9980

✉Vladimir I. Simanenkov. E-mail: visimanenkov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1956-0070

Sergei A. Alekseenko. ORCID: 0000-0003-1724-9980

Формирование популяционной концепции эрадикации прежде всего связано с установленными канцерогенными свойствами *H. pylori*. Показано, что наличие *H. pylori* повышает относительный риск рака желудка в 5,9 раза. Эрадикация *H. pylori* обладает канцеропревентивными эффектами [5]. Полностью признавая значимость для здравоохранения популяционного подхода к эрадикации *H. pylori*, тем не менее следует остановиться на ряде фактов, не полностью укладывающихся в эту концепцию.

1. Глобальный патоморфоз хеликобактерной инфекции, происходящий в последнее десятилетие, с выраженным снижением инфицированности в большинстве развитых стран, в том числе и в России [6].
2. Остается дискуссионной роль *H. pylori* в генезе заболеваний человека. В знаковой работе академика РАН И.В. Маева и соавт. обсуждается вопрос, является ли *H. pylori* комменсалом, симбиотом или патогеном [7].
3. Фармакоэкономические аспекты популяционной эрадикации. Учитывая, что в настоящее время *H. pylori* в мире инфицировано примерно 4,4 млрд человек, ресурсы большинства стран не позволяют централизованно финансировать государственные лечебно-диагностические программы популяционной эрадикации. Не принята такая программа и Российской Федерации [8].
4. Устойчивость *H. pylori* к антибиотикам достигла угрожающего уровня во всем мире, что побуждает срочно искать более эффективные методы лечения. Недавний систематический обзор и метаанализ 178 исследований продемонстрировали растущий уровень первичной и вторичной устойчивости возбудителя ко многим антибиотикам. В первую очередь речь идет о резистентности к кларитромицину [9].
5. Достаточно высокая частота «неуспешной» эрадикации *H. pylori*. Во многих случаях (и это полностью относится и к нашей стране) контроль успешности эрадикации или вообще не проводится, или осуществляется некорректными методами [10].
6. Потенциальное негативное влияние антибиотикотерапии, применяемой в схемах эрадикации, на микробиоту всего желудочно-кишечного тракта [11].
7. Популяционный подход не позволяет надежно прогнозировать индивидуальное течение ряда заболеваний после успешной эрадикации *H. pylori*. В качестве примера можно привести *H. pylori*-ассоциированную диспепсию [12]. Величина NNT (number needed to treat) эрадикации для этого состояния составляет 12–15. При этом пока невозможно заранее прогнозировать, у кого из этих 15 пациентов эрадикация *H. pylori* приведет к редукции диспептической симптоматики.
8. Установлены факты негативного влияния успешной эрадикации *H. pylori* на течение ряда экстрагастральных заболеваний, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и пищевод Барретта, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), аутоиммунные заболевания и аллергическая бронхиальная астма (БА) [13, 14].

В свете указанных фактов представляется актуальным рассмотрение вопроса о возможной коррекции парадигмы эрадикационной *H. pylori*-терапии. Иными словами, имеется ли необходимость дополнения концепции популяционной эрадикации стратегией индивидуализированной, а в будущем – и персонализированной эрадикации *H. pylori*? Нужно отметить, что данный вопрос находится в фокусе внимания исследователей уже на протяжении ряда лет. Об

этом свидетельствует тот факт, что еще в 1997 г. один из основоположников хеликобактерной концепции В. Marshall опубликовал статью под названием «Будущее *H. pylori*-эрадикационной терапии: индивидуальная перспектива» [15].

Необходимость индивидуализированного подхода к эрадикации *H. pylori* подчеркивается и в исследованиях последних лет. Так, в глобальной работе 2020 г. проанализировано 3036 статей из 7 баз данных. Повторно изучено 54 метаанализа. В итоге авторами сделан вывод, что для человека с положительным результатом теста на хеликобактер следует определить, является ли эта инфекция фактором риска или же защитным фактором, прежде чем он/она получит эрадикационную терапию [16].

Основой для реализации концепции популяционной эрадикации *H. pylori* являются представления о наличии *H. pylori*-ассоциированных страданий, позитивно ассоциированных с наличием этой инфекции. К ним обычно относят хронический гастрит, язву желудка и двенадцатиперстной кишки, рак желудка, MALT-лимфому, железодефицитную и В₁₂-дефицитную анемию и первичную иммунную тромбоцитопению. Установлено, что именно онкогенность индивидуального штамма *H. pylori* является важнейшим фактором, определяющим прогноз. Исследования последних лет подтвердили канцеропревентивные эффекты эрадикации *H. pylori*, в том числе и при наличии предраковых изменений в слизистой оболочке желудка [17].

Однако в последние годы накапливаются данные и о возможности отрицательной ассоциации между наличием *H. pylori* и рядом заболеваний как желудочно-кишечного тракта, так и других висцеральных систем. Мало того, в ряде случаев успешная эрадикация *H. pylori* приводит к ухудшению их течения [18]. Наиболее часто в данном аспекте рассматривают ГЭРБ, целиакию, такие ВЗК, как язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), аутоиммунные заболевания и атопическую БА. Рамки данной статьи не позволяют детально рассмотреть все эти нозологии, поэтому нами освещены лишь материалы, посвященные ГЭРБ, пищеводу Барретта, ВЗК и БА.

За последнее время опубликован ряд рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов, посвященных взаимосвязям *H. pylori* и ГЭРБ. В этих работах показано, что существует положительная связь между эрадикацией *H. pylori* и развитием рефлюкс-эзофагита. Иначе говоря, эрадикация инфекции *H. pylori* может рассматриваться в качестве фактора риска возникновения ГЭРБ [19]. При метаанализе 19 РКИ установлено, что распространенность ГЭРБ оказалась значительно выше у пациентов с эрадикацией *H. pylori* по сравнению с пациентами без нее (отношение рисков – ОР 1,54). Эти данные подтвердил и другой метаанализ, в который включили 20 РКИ с 6575 случаями. Частота диагностики рефлюкс-эзофагита после эрадикационной терапии *H. pylori* оказалась выше, чем в контрольной группе (ОР 1,62). Авторы приведенных работ делают вывод, что после успешной эрадикации *H. pylori* риск развития ГЭРБ возрастает примерно в 1,5 раза [20]. Причины, по которым эрадикация *H. pylori* может приводить к усилению интенсивности симптомов ГЭРБ или развитию эрозивной ГЭРБ, не до конца ясны. Отмечается, что после эрадикации инфекции *H. pylori* могут сохраняться гипергастринемия и синдром рикошетной гиперсекреции, возникающий после прекращения кислото-супрессивной терапии ингибиторами протонной помпы. Отмечается также, что после эрадикации *H. pylori* имеет место феномен снижения давления в нижнепищеводном сфинктере [21]. Как показано в метаанализе, опубликован-

ном в 2021 г., наличие инфекции *H. pylori* связано со снижением риска развития такого предракового страдания, как пищевод Барретта (ОР 0,68) [22]. Представленные данные позволяют утверждать, что наличие хеликобактерной инфекции снижает риск развития ГЭРБ и пищевода Барретта, а эрадикация *H. pylori* ухудшает течение этих состояний.

ВЗК – термин, объединяющий такие заболевания, как ЯК и БК [23]. Связь между инфекцией *H. pylori* и ВЗК активно изучалась в последние годы. В качестве иллюстрации можно привести результаты 2 метаанализов, опубликованных в 2021 г. Авторами установлено, что и ЯК, и БК отрицательно коррелировали с распространенностью *H. pylori* ($p < 0,001$). По сравнению с контролем шансы на наличие хеликобактерной инфекции составляли 0,36 для ЯК и 0,34 – для БК. Кроме того, пациенты с ВЗК имели в 1,41 раза большую вероятность рецидива после эрадикации *H. pylori* [24]. Сходные данные приводятся и во втором крупном метаанализе, объединившем 13 549 пациентов с ВЗК. Колонизации *H. pylori* у пациентов с ВЗК составила 22,74% и 36,30% – в контрольной группе. Между колонизацией *H. pylori* и ВЗК наблюдалась статистически значимая отрицательная связь (ОР 0,45). По мнению авторов, результаты метаанализа подтверждают теорию о том, что *H. pylori* играет протекторную роль по отношению к ВЗК [25]. Среди возможных механизмов взаимодействия *H. pylori* и ВЗК рассматривается влияние микроорганизма на интестинальную микробиоту и ее нарушение в процессе проведения эрадикационной терапии. Кроме того, *H. pylori* активирует энтеральную иммунную систему [26]. Защитное действие инфекции *H. pylori* при ВЗК может быть связано с подавлением регуляции провоспалительного иммунного ответа [27]. Этот вид защиты опосредован экспрессией компонентов, специфичных для *H. pylori*, в частности фактора вирулентности CagA. Эрадикация *H. pylori* может способствовать развитию ВЗК за счет увеличения Th1-активности провоспалительных цитокинов [28, 29].

Проблеме взаимосвязей между инфекцией *H. pylori* и БА посвящен ряд исследований и метаанализов, также выполненных за последние годы. Так, в метаанализ 2017 г. включено 24 исследования, объединивших 1247 пациентов с БА и наличием *H. pylori* и 2410 больных с БА без *H. pylori*. Установлено, что эрадикация *H. pylori* увеличивает вероятность развития астмы [30]. При изучении роли *H. pylori* в развитии БА у детей показано, что наличие данной инфекции в возрасте 12 лет существенно снижает вероятность развития БА. Предполагается, что *H. pylori* подавляет активность аллергической астмы через регуляцию соотношения хелперных Т-клеток 1 и 2 (Th1/Th2). Эти изменения в энтеральной иммунной системе могут влиять на иммунную систему легких через ось кишечник–легкие [31].

Как уже отмечалось, позитивной (синтропической) коморбидности инфекции *H. pylori* посвящено большое число научных работ. При синтропиях, или закономерно частых сочетаниях определенных болезней, во многих случаях удается определить общность этиопатогенетических механизмов [32]. Гораздо меньше внимание до последних лет уделяли дистропической (отрицательной) коморбидности хеликобактерной инфекции. Понятие дистропии (взаимного отталкивания) заключается в снижении вероятности или невозможности сочетания болезней. Патогенетические механизмы дистропических процессов изучены крайне недостаточно [33]. В первую очередь это относится к генетическим аспектам дистропий [34].

Можно констатировать, что все национальные и международные клинические рекомендации последнего десятилетия

по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* базируются на популяционной концепции эрадикации, вытекающей из парадигмы факторов риска. Ей соответствует основополагающая рекомендация: всем инфицированным лицам должна быть предложена эрадикация *H. pylori*. В XX в. концепция модифицируемых популяционных факторов риска являлась одним из важнейших принципов, лежащих в основе представлений о возможностях и направлениях профилактической медицины. Однако при всех достоинствах концепции факторов риска у нее, как неоднократно подчеркивал академик Р.Г. Оганов, имеется один существенный недостаток: она не является инструментом для осуществления индивидуального прогноза и терапии [32].

Указанная проблема привела к формированию в XXI в. концепций индивидуализированной и персонифицированной медицины [35]. Следует сразу подчеркнуть, что они не противопоставляются популяционной концепции факторов риска, но дополняют ее. Важной вехой в развитии персонифицированной медицины в нашей стране стал Приказ Минздрава России от 24 апреля 2018 г. №186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины». В нем отмечено, что концепция включает персонализированное применение лекарственных препаратов, основанное на анализе генетических особенностей и иных биомаркеров. Представляется, что именно проблема отсутствия на данный момент надежных и, главное, доступных для практического здравоохранения биомаркеров для прогнозирования и выработки персонифицированных режимов эрадикации *H. pylori* препятствует реализации в рутинной практике концепции персонифицированной медицины [36, 37].

Иная ситуация складывается с индивидуализированной эрадикацией *H. pylori* [38, 39]. В настоящее время ее реализация базируется на анализе патогенности и антибиотикорезистентности *H. pylori* у конкретного пациента, а также на оценке его наследственной отягощенности по раку желудка и наличию морфологических «предраковых» характеристик, изучении индивидуальных особенностей печеночного метаболизма препаратов, входящих в схему эрадикационной терапии, системой цитохрома P450, индивидуальной син- и дистропической мультиморбидности [40]. Многие из перечисленных характеристик уже сейчас используют в клинической практике. Это позволяет утверждать, что популяционная стратегия эрадикации *H. pylori* в ближайшие годы может быть дополнена стратегией индивидуализированной эрадикации, базирующейся на анализе наличия и выраженности син- и дистропических индивидуальных факторов риска [41]. Одним из вариантов ее будущей реализации в практическом здравоохранении может стать предлагаемая нами тактика «11 шагов к индивидуализированной *H. pylori*-эрадикационной терапии»:

- 1) установление индивидуальной син- или дистропической коморбидности инфекции *H. pylori*;
- 2) оценка интенсивности заражения и вирулентности индивидуального штамма *H. pylori* [42];
- 3) принятие решения о проведении или непроведении эрадикационной *H. pylori*-терапии у конкретного пациента;
- 4) анамнестические данные о приеме пациентом макролидов в течение последних 6 мес [43];
- 5) антибиотикорезистентность индивидуального штамма *H. pylori* [44];
- 6) отнесение пациента к «ультрабыстрым» и «быстрым» метаболитам ингибиторов протонной помпы;

- 7) выбор одной из схем в соответствии с национальными и региональными клиническими рекомендациями и проведение эрадикационной терапии *H. pylori*;
- 8) обеспечение и контроль полной приверженности пациента лечению;
- 9) обязательная оценка успешности эрадикационной терапии корректными методами и в оптимальные сроки;
- 10) оценка влияния проведенной эрадикационной терапии на гастроинтестинальную микробиоту и, при необходимости, восстановление зубиоза;
- 11) оценка течения сочетанных заболеваний после эрадикации *H. pylori*. Коррекция терапии.

Уважаемые коллеги! Наша статья, несомненно, носит дискуссионный характер. Высказанные в ней соображения и предложения не противопоставляют популяционную и индивидуализированную концепции *H. pylori*-эрадикационной терапии. Тем не менее могут возникнуть опасения, что реализация новой парадигмы в определенной степени приведет к снижению активности практических врачей в отношении осуществления эрадикации *H. pylori*. Возможно, эти опасения и имеют под собой некоторые основания, но, по нашему мнению, без критического и непредвзятого анализа накопленных к настоящему времени аргументов pro et contra популяционной, индивидуализированной и персонифицированной эрадикации *H. pylori* дальнейший

прогресс в этой области клинической медицины будет затруднен.

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

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

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

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

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

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

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
 БК – болезнь Крона
 ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
 ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ОР – отношение рисков
 РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 ЯК – язвенный колит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1(8336):1273-5.
2. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309252
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312288
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):55-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55-70 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
5. Park JY, Herrero R. Recent progress in gastric cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2021;50-51:101733. DOI:10.1016/j.bpg.2021.101733
6. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Эмбутниекс Ю.В., и др. Европейский регистр Helicobacter pylori (Hp-EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):12-8 [Bordin DS, Voynovan IN, Embutnieks YuV, et al. European registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg) as a tool to evaluate and improve clinical practice in Moscow. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(2):12-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.02.000567
7. Reshetnyak VI, Burmistrov AI, Maev IV. Helicobacter pylori: Commensal, symbiont or pathogen? *World J Gastroenterol*. 2021;27(7):545-60. DOI:10.3748/wjg.v27.i7.545
8. Lansdorp-Vogelaar I, Meester RGS, Laszkowska M, et al. Cost-effectiveness of prevention and early detection of gastric cancer in Western countries. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2021;50-51:101735. DOI:10.1016/j.bpg.2021.101735
9. Georgopoulos S, Papastergiou V. An update on current and advancing pharmacotherapy options for the treatment of H. pylori infection. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(6):729-41. DOI:10.1080/14656566.2020.1845649
10. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318-27. DOI:10.1016/S1473-3099(17)30753-3
11. Moghadam MT, Chegini Z, Norouzi A, et al. Three-Decade Failure to the Eradication of Refractory Helicobacter pylori Infection and Recent Efforts to Eradicate the Infection. *Curr Pharm Biotechnol*. 2021;22(7):945-59. DOI:10.2174/1389201021666200807110849
12. Oh JH, Kwon JG, Jung HK, et al. Functional Dyspepsia Research Group and Clinical Practice Guidelines Group Under the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Clinical Practice Guidelines for Functional Dyspepsia in Korea. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020;26(1):29-50. DOI:10.5056/jnm19209
13. Gravina AG, Priadko K, Ciamarra P, et al. Extra-Gastric Manifestations of Helicobacter pylori Infection. *J Clin Med*. 2020;9(12):3887. DOI:10.3390/jcm9123887
14. Zuo ZT, Ma Y, Sun Y, et al. The Protective Effects of Helicobacter pylori Infection on Allergic Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(1):53-64. DOI:10.1159/000508330
15. Marshall B. The future of Helicobacter pylori eradication: a personal perspective. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11(Suppl. 1):109-15. DOI:10.1046/j.1365-2036.11.s1.14.x

16. Li L, Tan J, Liu L, et al. Association between H. pylori infection and health Outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMJ Open*. 2020;10(1):e031951. DOI:10.1136/bmjopen-2019-031951
17. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(6):467-78. DOI:10.1097/MCG.0000000000000854
18. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer P, et al. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(4):559-87. DOI:10.14309/ajg.0000000000001680
19. Mou WL, Feng MY, Hu LH. Eradication of Helicobacter Pylori Infections and GERD: A systematic review and meta-analysis. *Turk J Gastroenterol*. 2020;31(12):853-9. DOI:10.5152/tjg.2020.19699
20. Zhao Y, Li Y, Hu J, et al. The Effect of Helicobacter pylori Eradication in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Dig Dis*. 2020;38(4):261-8. DOI:10.1159/000504086
21. Wang XT, Zhang M, Chen CY, et al. Helicobacter pylori eradication and gastroesophageal reflux disease: a Meta-analysis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2016;55(9):710-6 (in Chinese). DOI:10.3760/cma.j.issn.1426.2016.09.011
22. Du YL, Duan RQ, Duan LP. Helicobacter pylori infection is associated with reduced risk of Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):459. DOI:10.1186/s12876-021-02036-5
23. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-78. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32448-0
24. Zhong Y, Zhang Z, Lin Y, et al. The Relationship Between Helicobacter pylori and Inflammatory Bowel Disease. *Arch Iran Med*. 2021;24(4):317-25. DOI:10.34172/aim.2021.44
25. Shirzad-Aski H, Sima B, Kienesberger S, et al. Association Between Helicobacter pylori Colonization and Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(5):380-92. DOI:10.1097/MCG.0000000000001415
26. Wang L, Cao ZM, Zhang LL, et al. Helicobacter Pylori and Autoimmune Diseases: Involving Multiple Systems. *Front Immunol*. 2022;13:833424. DOI:10.3389/fimmu.2022.833424
27. Yu Y, Zhu S, Li P, et al. Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease: a crosstalk between upper and lower digestive tract. *Cell Death Dis*. 2018;9(10):961. DOI:10.1038/s41419-018-0982-2
28. Murad HA. Does Helicobacter pylori eradication therapy trigger or protect against Crohn's disease? *Acta Gastroenterol Belg*. 2016;79(3):349-54.
29. Lin KD, Chiu GF, Waljee AK, et al. Effects of Anti-Helicobacter pylori Therapy on Incidence of Autoimmune Diseases, Including Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(10):1991-9. DOI:10.1016/j.cgh.2018.12.014
30. Chen C, Xun P, Tsinovoi C, et al. Accumulated evidence on Helicobacter pylori infection and the risk of asthma: A meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(2):137-45.e2. DOI:10.1016/j.anai.2017.05.021
31. Zuo ZT, Ma Y, Sun Y, et al. The Protective Effects of Helicobacter pylori Infection on Allergic Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(1):53-64. DOI:10.1159/000508330
32. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5-66 [Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
33. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Полиморбидность, старение иммунной системы и системное вялотекущее воспаление – вызов современной медицине. *Медицинская иммунология*. 2020;22(4):609-24 [Shirinsky VS, Shirinsky IV. Polymorbidity, ageing of immune system and low-grade systemic inflammation: a challenge for modern medicine. *Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(4):609-24 (in Russian)]. DOI:10.15789/1563-0625-PAO-2042
34. Shah SC, Tepler A, Chung CP, et al. Host Genetic Determinants Associated With Helicobacter pylori Eradication Treatment Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021;161(5):1443-59. DOI:10.1053/j.gastro.2021.07.043
35. Lesko LJ. Personalized medicine: elusive dream or imminent reality? *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81(6):807-16. DOI:10.1038/sj.cpt.6100204
36. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012;67(12):4-12 [Dedov II, Tyul'pakov AI, Chekhonin VP, et al. Personalized medicine: state-of-the-art and prospects. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(12):4-12 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn.v67i12.474
37. Boffetta P, Collatuzzo G. Application of P4 (Predictive, Preventive, Personalized, Participatory) Approach to Occupational Medicine. *Med Lav*. 2022;113(1):e2022009. DOI:10.23749/mdl.v113i1.12622
38. Zhang YF, Shi J, Yu HP, et al. Factors predicting survival in patients with proximal gastric carcinoma involving the esophagus. *World J Gastroenterol*. 2012;18(27):3602-9. DOI:10.3748/wjg.v18.i27.3602
39. Matsuzaki J, Tsugawa H, Suzuki H. Precision Medicine Approaches to Prevent Gastric Cancer. *Gut Liver*. 2021;15(1):3-12. DOI:10.5009/gnl19257
40. Uotani T, Miftahussurur M, Yamaoka Y. Effect of bacterial and host factors on Helicobacter pylori eradication therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(12):1637-50. DOI:10.1517/14728222.2015.1073261
41. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, et al. Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection. *World J Gastroenterol*. 2019;25(37):5578-89. DOI:10.3748/wjg.v25.i37.5578
42. Matsumoto H, Shiotani A, Graham DY. Current and future treatment of Helicobacter pylori infections. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1149:211-25. DOI:10.1007/5584_2019_367
43. Park JY, Forman D, Waskito LA, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori and CagA-Positive Infections and Global Variations in Gastric Cancer. *Toxins (Basel)*. 2018;10(4):163. DOI:10.3390/toxins10040163
44. Sugimoto M, Furuta T. Efficacy of tailored Helicobacter pylori eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype. *World J Gastroenterol*. 2014;20(21):6400-11. DOI:10.3748/wjg.v20.i21.6400

Статья поступила в редакцию/The article received: 16.05.2022



OMNIDOCTOR.RU

Эпителій-протективна́я терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей

В.И. Симаненков^{✉1}, И.В. Маев², О.Н. Ткачева³, С.А. Алексеенко⁴, Д.Н. Андреев², Н.В. Бакулина¹, И.Г. Бакулин¹, Д.С. Бордин^{2,5,6}, Т.Д. Власов⁷, Н.М. Воробьева³, В.Б. Гриневи́ч⁸, И.В. Губонина⁸, М.Ю. Дробижев⁹, Н.С. Ефремов^{3,10}, А.Е. Каратеев¹¹, Ю.В. Котовская³, Ю.А. Кравчук⁸, Г.Г. Кривобородов^{3,10}, Е.В. Кульчавеня^{12,13}, А.М. Лила^{11,14}, М.В. Маевская¹⁵, А.С. Некрасова¹, Е.А. Полуэктова¹⁵, Т.В. Попкова¹¹, О.А. Саблин¹⁶, О.И. Соловьева¹, А.Н. Суворов¹⁷, Г.Н. Тарасова¹⁸, Д.И. Трухан¹⁹, А.В. Федотова¹⁰

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;

⁵ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет», Тверь, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

⁹ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва, Россия;

¹⁰ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

¹¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

¹²ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

¹³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

¹⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

¹⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

¹⁶ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁷ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» РАН, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁸ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

¹⁹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Аннотация

Документ создан при поддержке Национальной медицинской Ассоциации по изучению Сочетанных Заболеваний (НАСЗ).

В 2021 г. опубликован первый национальный междисциплинарный консенсус, посвященный патофизиологическим и клиническим аспектам синдрома повышенной эпителиальной проницаемости. Предлагаемые рекомендации разработаны на базе этого консенсуса, тем же коллективом экспертов. Двадцать восемь положений практических рекомендаций для врачей приняты экспертным советом «дельфийским» методом. В рекомендациях с позиций медицины, основанной на доказательствах, рассмотрены такие основные группы эпителий-протективных лекарственных средств, как ингибиторы протонной помпы, препараты висмута, пробиотики. Детально представлены клинико-фармакологические характеристики такого универсального эпителиопротектора, как ребамипид, действующего на преэпителиальном, эпителиальном и субэпителиальном уровнях на всем протяжении желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: коморбидные заболевания пищеварительной системы, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, эпителий-протективная терапия, ребамипид

Для цитирования: Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бакулина Н.В., Бакулин И.Г., Бордин Д.С., Власов Т.Д., Воробьева Н.М., Гриневи́ч В.Б., Губонина И.В., Дробижев М.Ю., Ефремов Н.С., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Кривобородов Г.Г., Кульчавеня Е.В., Лила А.М., Маевская М.В., Некрасова А.С., Полуэктова Е.А., Попкова Т.В., Саблин О.А., Соловьева О.И., Суворов А.Н., Тарасова Г.Н., Трухан Д.И., Федотова А.В. Эпителій-протективна́я терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. Терапевтический архив. 2022;94(8):940–956. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201523

Информация об авторах / Information about the authors

✉Симаненков Владимир Ильич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: visimanenkov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1956-0070

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6114-564X

Ткачева Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., дир. ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-4193-688X

Алексеенко Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ДВГМУ. ORCID: 0000-0003-1724-9980

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-4007-7112

✉Vladimir I. Simanenkov. E-mail: visimanenkov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1956-0070

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

Olga N. Tkacheva. ORCID: 0000-0002-4193-688X

Sergei A. Alekseenko. ORCID: 0000-0003-1724-9980

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

Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians

Vladimir I. Simanenkov¹, Igor V. Maev², Olga N. Tkacheva³, Sergei A. Alekseenko⁴, Dmitry N. Andreev², Natalia V. Bakulina¹, Igor G. Bakulin¹, Dmitry S. Bordin^{2,5,6}, Timur D. Vlasov⁷, Natalya M. Vorobyeva³, Vladimir B. Grinevich⁸, Irina V. Gubonina⁸, Michail Yu. Drobizhev⁹, Nikolay S. Efremov^{3,10}, Andrey E. Karateev¹¹, Yulia V. Kotovskaya³, Iurii A. Kravchuk⁸, Grigory G. Krivoborodov^{3,10}, Ekaterina V. Kulchavenya^{12,13}, Aleksander M. Lila^{11,14}, Marina V. Maevskaya¹⁵, Anna S. Nekrasova¹, Elena A. Poluektova¹⁵, Tatiana V. Popkova¹¹, Oleg A. Sablin¹⁶, Olga I. Solovyeva¹, Alexander N. Suvorov¹⁷, Galina N. Tarasova¹⁸, Dmitry I. Trukhan¹⁹, Anastasia V. Fedotova¹⁰

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

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Russian Clinical and Research Center of Gerontology of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Far-East State Medical University, Khabarovsk, Russia;

⁵Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

⁶Tver State Medical University, Tver, Russia;

⁷Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁸Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

⁹Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia;

¹⁰Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

¹¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

¹²Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis, Novosibirsk, Russia;

¹³Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

¹⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

¹⁵Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

¹⁶Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia;

¹⁷Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

¹⁸Rostov State Medical University, Rostov on Don, Russia;

¹⁹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

This document was produced with the support of the National Medical Association for the Study of Comorbidities (NASC).

In 2021 the first multidisciplinary National Consensus on the pathophysiological and clinical aspects of Increased Epithelial Permeability Syndrome was published. The proposed guidelines are developed on the basis of this Consensus, by the same team of experts. Twenty-eight Practical Guidelines for Physicians statements were adopted by the Expert Council using the "delphic" method. Such main groups of epithelial protective drugs as proton pump inhibitors, bismuth drugs and probiotics are discussed in these Guidelines from the positions of evidence-based medicine. The clinical and pharmacological characteristics of such a universal epithelial protector as rebamipide, acting at the preepithelial, epithelial and subepithelial levels, throughout gastrointestinal tract, are presented in detail.

Keywords: comorbid diseases of the digestive system, increased epithelial permeability syndrome, epithelial protective therapy, rebamipide

For citation: Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bakulina NV, Bakulin IG, Bordin DS, Vlasov TD, Vorobyeva NM, Grinevich VB, Gubonina IV, Drobizhev MYu, Efremov NS, Karateev AE, Kotovskaya YuV, Kravchuk IuA, Krivoborodov GG, Kulchavenya EV, Lila AM, Maevskaya MV, Nekrasova AS, Poluektova EA, Popkova TV, Sablin OA, Solovyeva OI, Suvorov AN, Tarasova GN, Trukhan DI, Fedotova AV. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(8):940–956. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201523

Введение

В начале 2021 г. опубликован первый междисциплинарный национальный консенсус «Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике», принятый экспертным советом Национальной медицинской

ассоциации по изучению сочетанных заболеваний и Профессиональным фондом содействия развитию медицины «Профмедфорум» [1]. Выход в свет этого фундаментального труда был позитивно встречен медицинским сообществом. В то же время его достаточно сложная и во многом

Бакулина Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, зав. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4075-4096

Natalia V. Bakulina. ORCID: 0000-0003-4075-4096

Бакулин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-6151-2021

Igor G. Bakulin. ORCID: 0000-0002-6151-2021

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: 0000-0003-2815-3992

Dmitry S. Bordin. ORCID: 0000-0003-2815-3992

Власов Тимур Дмитриевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-6951-7599

Timur D. Vlasov. ORCID: 0000-0002-6951-7599

новаторская структура, характеризующаяся интеграцией патофизиологической и клинической информации, а также значительный объем (более 150 журнальных страниц) в определенной степени затрудняли использование консенсуса в повседневной врачебной лечебно-диагностической деятельности.

Эта проблема рассмотрена на рабочем совещании экспертного совета Национальной медицинской ассоциации по изучению сочетанных заболеваний. Для ее преодоления принято решение о создании компактного документа в виде практических рекомендаций для врачей, посвященных одному аспекту синдрома повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) – эпителий-протективной терапии. Следует отметить, что в научной литературе для обозначения данной гетерогенной группы лекарственных средств часто используется термин «цитопротективная терапия». Однако в соответствии с поддерживаемой нами концепцией А. Роберт «цитопротекция» – это более широкое понятие, и предлагаемые практические рекомендации не претендуют на освещение всех аспектов глобальной проблемы цитопротективной терапии [2].

Работа над практическими рекомендациями проходила в несколько этапов. На первом этапе сформулированы 32 ключевых положения. Далее члены экспертного совета подготовили краткие комментарии к каждому положению, и по положениям, касающимся диагностики и лечения, дана оценка уровня убедительности рекомендаций (УУР) и уровня достоверности доказательств (УДД) [3]. После этого проведено голосование экспертов по «дельфийской»

системе с тремя вариантами ответов: полностью согласен, частично согласен, не согласен. Двадцать восемь положений, набравшие более 75% положительных голосов, и краткие комментарии к ним вошли в предлагаемый итоговый текст практических рекомендаций.

Положение 1

В текущем столетии абсолютное число и удельный вес пациентов с сочетанными заболеваниями увеличилось. Среди причин глобального патоморфоза основными являются: постарение населения, изменение экологии, образа жизни и характера питания, низкий социально-экономический статус.

Комментарии

Воздействие мультиморбидности и коморбидности на здоровье и благополучие людей, нагрузка на системы здравоохранения и влияние на экономику создали серьезную глобальную проблему общественного здравоохранения [4, 5].

Распространенность мультиморбидности среди взрослого населения в целом в странах с высоким уровнем дохода колеблется от 12,9% у лиц в возрасте 18 лет и старше до 95,1% у пожилых людей в возрасте 85 лет. Среди пациентов с заболеваниями пищеварительной системы 40% имеют коморбидную патологию [6].

Хотя распространенность мультиморбидности наиболее высока среди пожилых (старше 85 лет) людей, растущее бремя мультиморбидности среди людей трудоспособного возраста и среди групп с более низким социально-эконо-

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

Гриневиц Владимир Борисович – д-р мед. наук, проф., зав. 2-й каф. терапии (усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-1095-8787

Губонина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доц. 2 каф. терапии (усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-6302-7767

Дробижев Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. изучения образа жизни и охраны здоровья населения ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко». ORCID: 0000-0002-1536-219X

Ефремов Николай Сергеевич – канд. мед. наук, доц., врач-уролог ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», доц. каф. урологии и андрологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-7785-3405

Каратеев Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-1391-0711

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

Кравчук Юрий Алексеевич – д-р мед. наук, проф., проф. 2 каф. терапии (усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0001-8347-0531

Кривобородов Григорий Георгиевич – д-р мед. наук, зав. отд.-ним урологии ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. урологии и андрологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6433-4219

Кульчавеня Екатерина Валерьевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза», рук. отд. урологии, проф. каф. туберкулеза ФГБОУ ВО НГМУ. ORCID: 0000-0001-8062-7775

Лиля Александр Михайлович – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-6068-3080

Natalya M. Vorobyeva. ORCID: 0000-0002-6021-7864

Vladimir B. Grinevich. ORCID: 0000-0002-1095-8787

Irina V. Gubonina. ORCID: 0000-0002-6302-7767

Michail Yu. Drobizhev. ORCID: 0000-0002-1536-219X

Nikolay S. Efremov. ORCID: 0000-0001-7785-3405

Andrey E. Karateev. ORCID: 0000-0002-1391-0711

Yulia V. Kotovskaya. ORCID: 0000-0002-1628-5093

Iurii A. Kravchuk. ORCID: 0000-0001-8347-0531

Grigory G. Krivoborodov. ORCID: 0000-0001-6433-4219

Ekaterina V. Kulchavenya. ORCID: 0000-0001-8062-7775

Aleksander M. Lila. ORCID: 0000-0002-6068-3080

мическим статусом в некоторых странах вызывает особую озабоченность международного сообщества [7, 8].

Положение 2

Одним из основных механизмов формирования коморбидности является СПЭП, сопровождающийся нарушением функций и микроструктуры эпителиальных тканей, а также воспалением различной интенсивности. Синдром повышенной проницаемости слизистых (СППС) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является одним из вариантов СПЭП.

Комментарии

В практическом плане целесообразно выделять 3 варианта коморбидных страданий [9]. Первый вариант – «функциональный overlap syndrome» (синдром перекреста или наложения). Наиболее частые сочетания функциональных расстройств пищеварительной системы – это функциональная диспепсия + билиарные дисфункции, функциональная диспепсия + синдром раздраженного кишечника (СРК). Второй вариант – это «функционально-органическая коморбидность» – сочетание патогенетически связанных функциональных и органических страданий, например функциональной диспепсии и эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). И третий вариант описывает ситуации «органической коморбидности». В качестве примера можно привести сочетание желчнокаменной болезни и хронического панкреатита [10].

Имеет практическое значение и деление всех коморбидных страданий на 4 группы:

- внутриорганный коморбидность [11];
- внутрисистемная коморбидность;
- межсистемная коморбидность. Примером такой коморбидности можно считать сочетание неалкогольной жировой болезни печени и атеросклероза коронарных артерий;
- внесистемная коморбидность. В качестве этого варианта коморбидности профессор N. Talley описывает сочетание функционального или органического страдания пищеварительной системы с психопатологическими синдромами [12].

К основным механизмам развития коморбидности относятся:

- общность генетических предпосылок;
- общность психологической коморбидности;
- системная висцеральная гиперсенситивность;
- общность нарушений моторики ЖКТ;
- дисбиотические расстройства;
- универсальность механизмов воспаления различной интенсивности и нарушений цитопротекции (СПЭП). Применительно к заболеваниям пищеварительной системы в качестве варианта СПЭП могут использоваться термины СППС, синдром повышенной проницаемости слизисто-эпителиального барьера (СЭБ), синдром «дырявой кишки» [1, 13].

Положение 3

Система парацеллюлярной эпителиальной защиты в организме человека регулируется следующими основными структурами: 1 – целевые контакты (гар

Маевская Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф., консультант ЛДО №3 Университетской клинической больницы №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-8913-140X

Некрасова Анна Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0001-5198-9902

Полужтова Елена Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-1312-120X

Попкова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, зав. лаб. системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-5793-4689

Саблин Олег Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. клин. отд. терапии и профпатологии Клиники №1, проф. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования «Экстремальная медицина» ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова». ORCID: 0000-0002-2597-1220

Соловьева Ольга Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-0037-7855

Суворов Александр Николаевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий фак-та стоматологии и медицинских технологий СПбГУ, зав. отд. молекулярной микробиологии ФГБНУ ИЭИ. ORCID: 0000-0003-2312-5589

Тарасова Галина Николаевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0003-4054-9180

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0002-1597-1876

Федотова Анастасия Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии фак-та усовершенствования врачей ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-2627-0485

Marina V. Maevskaya. ORCID: 0000-0001-8913-140X

Anna S. Nekrasova. ORCID: 0000-0001-5198-9902

Elena A. Poluektova. ORCID: 0000-0003-1312-120X

Tatiana V. Popkova. ORCID: 0000-0001-5793-4689

Oleg A. Sablin. ORCID: 0000-0002-2597-1220

Olga I. Solovyeva. ORCID: 0000-0003-0037-7855

Alexander N. Suvorov. ORCID: 0000-0003-2312-5589

Galina N. Tarasova. ORCID: 0000-0003-4054-9180

Dmity I. Trukhan. ORCID: 0000-0002-1597-1876

Anastasia V. Fedotova. ORCID: 0000-0002-2627-0485

junctions); 2 – десмосомы; 3 – зона адгезии (zonula adherens); 4 – плотные контакты, или зона слияния (zonula occludens).

Комментарии

Данное положение относится к базовым и описывает общий принцип построения структур, обеспечивающих соединение эпителиальных клеток между собой [14].

Описанное в положении строение межклеточных контактов подтверждается данными электронной микроскопии, на которых отчетливо видны отдельные участки повышенной плотности, где клетки соединяются между собой [15]. В терминологии могут быть иногда небольшие отличия. Так, зона адгезии в литературе также может называться «belt desmosomes» или «опоясывающие десмосомы». Ближе к апикальной поверхности эпителия всегда располагаются плотные контакты, после которых располагается зона адгезии. Порядок расположения десмосом и щелевых контактов иногда различается. Так, если в большинстве публикаций при схематичном описании межклеточных контактов самыми близкими к базолатеральной части клетки изображаются щелевые контакты, то в отдельных статьях на этой позиции описаны десмосомы [16].

Положение 4

В эндотелии представлены те же межклеточные типы контактов, что и в эпителии, кроме десмосом. Основным белком зоны адгезии в эндотелиоцитах является тканеспецифичный сосудисто-эндотелиальный кадгерин (VE-кадгерин), а в плотных контактах наиболее специфичным белком является клаудин-5.

Комментарии

Межклеточные контакты являются одним из механизмов транспорта веществ через эндотелий. Эндотелий по большинству классификаций относится к эпителиальным тканям, но имеет особое расположение и функцию. Межэндотелиальные соединения аналогичны таковым в эпителиальных тканях, но десмосомы в эндотелии не представлены [17].

Поскольку межклеточная проницаемость является для эндотелия функционально значимой, для выполнения этой функции необходимо отсутствие десмосом, которые прочно «сшивают» клетки между собой. И межэндотелиальная проницаемость реализуется за счет зоны адгезии и плотных контактов. Поэтому в регуляции проницаемости эндотелия зона адгезии вовлечена значительно больше, чем в эпителии. VE-кадгерин присутствует на всех эндотелиальных клетках всех типов сосудов [18]. VE-кадгерин считается ключевой эндотелиальной молекулой адгезии, необходимой для формирования сосудистой структуры и стабильности межклеточных связей эндотелиальной выстилки [19]. Из белков зоны плотных контактов для эндотелия наиболее значимым является клаудин-5 [20]. Увеличение проницаемости эндотелия приводит к нарушению межклеточных контактов за счет конформационных изменений VE-кадгерина в зоне адгезии. VE-кадгерин образно называют «сторожем эндотелиального барьера» [21].

Положение 5

СПЭП играет существенную роль при всех воспалительных процессах в эпителиальных тканях и при повреждении эндотелия и является одним из ключевых механизмов внутрисистемной и межсистемной коморбидности.

Комментарии

Хроническое воспаление ассоциировано с активацией ряда эффекторных иммунокомпетентных клеток, цитокины и медиаторы которых индуцируют альтерацию белков плотных контактов в эпителиальных и эндотелиальных тканях [22].

Показано, что фактор некроза опухоли α , интерлейкин (ИЛ)-1 β и некоторые другие медиаторы активируют ядерный транскрипционный фактор (NF- κ B), контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, что в свою очередь вызывает активацию киназы легких цепей миозина и других киназ. Эти процессы сопровождаются открытием плотных контактов посредством перемещения ZO-1 и окклюдина внутрь клетки [23, 24]. Сериновые протеазы, выделяемые активированными тучными клетками, приводят к активации рецепторов PAR2 в клетках эпителия кишечника, увеличивая проницаемость плотных контактов [25].

На фоне оксидативного стресса, ассоциированного с воспалительным процессом, происходит генерация большого объема активных форм кислорода, которые уменьшают экспрессию ZO-1, окклюдина и других структурных компонентов систем плотных контактов [26]. Повышение проницаемости межклеточных контактов эпителия приводит к поступлению антигенов из внешней среды (просвета кишечника) в субэпителиальное пространство и кровь, что сопровождается активацией иммунного ответа.

Положение 6

Участие СПЭП в механизмах развития стрессогенных, аффективных расстройств и шизофрении включает нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера и СППС ЖКТ. При этом ключевую роль в центральной нервной системе играет снижение экспрессии клаудина-5 и дисбаланс про- и противовоспалительных звеньев цитокиновой системы. СПЭП является существенным патофизиологическим фактором, способствующим развитию (утяжелению) таких распространенных неврологических заболеваний, как болезни Альцгеймера, Паркинсона, острое нарушение мозгового кровообращения, эпилепсия.

Комментарии

Свойственное СПЭП низкоуровневое воспаление, оксидативный стресс, активация системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники признаются важной частью патофизиологии большого депрессивного расстройства (депрессивной болезни, рекуррентного депрессивного расстройства). Установлена прямая связь между тяжестью СПЭП и риском суицидальных попыток у больных с рекуррентным депрессивным расстройством [27].

С формированием СПЭП связано развитие у больных психических расстройств в виде расстройства адаптации (реакций на болезнь). Для лечения указанных реакций могут использоваться лекарственные средства, прямо влияющие на эпителиальную проницаемость в ЖКТ. В качестве примера такой терапии может рассматриваться ребамипид (УУР – С, УДД – 3). Психотропные препараты также могут использоваться при психических расстройствах, сопровождающихся СПЭП, но их активность адресована лишь отдельным звеньям патогенеза рассматриваемого страдания (УУР – А, УДД – 1).

Исследования СПЭП у больных шизофренией носят пока фрагментарный характер. Однако получены данные, свидетельствующие, что СПЭП может быть одним из

существенных факторов, лежащих в основе развития этого страдания.

Сформулирована гипотеза о том, что накопление липополисахаридов может играть решающую роль в формировании болезни Альцгеймера [28]. Она основана на целом ряде экспериментальных исследований. Установлено, что СПЭП может рассматриваться в качестве одного из факторов патогенеза болезни Паркинсона [29].

Имеются данные о том, что электрическая активность кишечника может участвовать в формировании предрасположенности к эпилепсии, особенно у больных с выраженными нарушениями комплекса плотных контактов в рамках СПЭП [30].

Существуют экспериментальные доказательства того, что СПЭП способствует нарушению функционирования гематоэнцефалического барьера при моделировании острого нарушения мозгового кровообращения [31].

Положение 7

СЭБ ЖКТ представлен тремя уровнями защиты: преэпителиальным, эпителиальным и субэпителиальным. Нарушение любого из них может привести к ухудшению барьерной функции слизистой, транслокации бактерий и токсинов из просвета ЖКТ, развитию воспаления низкой или высокой интенсивности. Медиаторы воспаления нарушают синтез муцинов и снижают экспрессию белков плотных контактов, а также, воздействуя на нервные окончания, способствуют нарушению моторики и развитию висцеральной гиперчувствительности. Именно поэтому СПЭП является облигатной составляющей патогенеза большинства функциональных и органических заболеваний пищевода, желудка и кишечника.

Комментарии

При повышении проницаемости СЭБ может определяться уменьшение количества муцинов слизи в преэпителиальном слое. Так, у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом (ЯК) отмечается истончение слоя слизи в толстой кишке по сравнению с контрольной группой [32].

Изменение функции СЭБ на эпителиальном уровне происходит за счет нарушения экспрессии белков, участвующих в формировании плотных межэпителиальных контактов. Чаще всего нарушается экспрессия таких белков, как клаудины и окклюдин [33]. Так, у пациентов с болезнью Крона повышение проницаемости СЭБ (анализ биоптатов слизистой оболочки – СО сигмовидной кишки в камере Усиинга) в сравнении с группой контроля было связано с нарушением экспрессии белков плотных контактов окклюдина и клаудинов-5 и 8 [34].

По данным наблюдательного исследования, в которое включены 35 больных с неалкогольной жировой болезнью печени и 24 здоровых добровольца группы контроля, определялась повышенная проницаемость СЭБ (тест экскреции с мочой Cr-EDTA) за счет снижения экспрессии zonula occludens-1 в биоптатах СО двенадцатиперстной кишки (ДПК) в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,001$) [35].

В субэпителиальном слое, представленном собственной пластинкой СО, содержащей нервные окончания, клетки иммунной системы и сосуды, при повышении проницаемости СЭБ развивается неспецифическое воспаление. По данным метаанализа, включавшего 305 исследований, в которых изучалось патогенетическое взаимодействие между низкоуровневым воспалением в стенке кишки и симптомами заболевания, у пациентов с СРК отмечалась повышенная инфильтрация собственной пластинки СО интра-

эпителиальными лимфоцитами, макрофагами и тучными клетками, которое (воспаление) развивается в ответ на усиленное воздействие патогенных микроорганизмов [36].

Положение 8

Изменение состава кишечной микробиоты и ее транслокация вносят значительный вклад в развитие СППС в ЖКТ. Развитие СПЭП любого генеза в пищеварительной системе отражается на качественном и количественном составе микробиоты.

Комментарии

Значение кишечной микробиоты и ее роль в поддержании барьерной функции СО детально описана в современной литературе и не вызывает сомнения [37]. Наиболее важными свойствами в этом отношении представляются способность комменсальной флоры поддерживать колонизационную резистентность эпителия, участвовать в модуляции свойств слизистого геля, влиять на формирование иммунного ответа (определяя тем самым иммунологическую реактивность или толерантность связанной со слизистыми иммунной системы), участвовать в продукции активных метаболитов, в том числе короткоцепочечных жирных кислот, необходимых для нормального функционирования эпителия и усиливающих плотность межклеточных контактов за счет увеличения экспрессии образующих их белков ZO-1, ZO-2 и окклюдина [38].

Дисбиотические процессы, развивающиеся в любом локусе макроорганизма, неизменно будут сопровождаться воспалительными процессами разной степени выраженности со стороны СО, приводя к развитию СПЭП. В свою очередь СПЭП любого генеза, сопровождающийся продукцией провоспалительных цитокинов, нарушением микроциркуляции в подслизистом слое, приводит к повреждению комменсальной микрофлоры с развитием дисбиоза [39].

Положение 9

СПЭП развивается на базе генетических предпосылок. В роли триггеров (запускающих факторов) могут выступать различные факторы агрессии: экзогенные патогены, дисбиотические расстройств, а также аутоиммунные и метаболические нарушения. Под влиянием этих факторов возникают нарушения трансцеллюлярной и парацеллюлярной проницаемости, прежде всего в системе плотных контактов. В ЖКТ, кроме этого, происходит уменьшение слоя слизи, защищающей эпителиальный слой. В результате создаются условия для транслокации бактериальных антигенов и самих бактерий и попадания чужеродных агентов в зону субэпителиального уровня защиты. Это приводит к активации провоспалительных компонентов (тучные клетки, цитокиновая система), что замыкает порочный круг и приводит к хронизации СПЭП.

Комментарий

В консенсусе, посвященном СПЭП, нами впервые сформулирована онтогенетическая концепция (парадигма) развития и течения этого синдрома [1]. Предлагаемая концепция базируется на значительном количестве патофизиологических и клинических исследований, важнейшие из которых представлены в библиографии консенсуса. В данных практических рекомендациях мы приведем лишь 10 основных положений разработанной экспертным советом концепции.

1. В основе СПЭП лежит повышение проницаемости межклеточных (парацеллюлярных) контактов, преимущественно нарушения в комплексе плотных контактов.
2. Можно выделить 3 основных механизма изменения проницаемости плотных контактов в условиях патологии: открытие, дезинтеграция и перестройка плотных контактов.
3. Нарушение проницаемости эндотелия (эндотелиальная дисфункция) включает изменения в комплексе плотных контактов.
4. Генетические факторы при развитии СПЭП выступают в роли предрасполагающих. Одним из ключевых факторов, модулирующих проницаемость плотных контактов, является белок зонулин, экспрессия которого в существенной степени генетически детерминирована.
5. В роли триггеров и модуляторов СПЭП могут выступать как внешние (экзогенные), так и внутренние (эндогенные) факторы.
6. Среди экзогенных факторов ключевую роль в изменении эпителиальной проницаемости играют изменения микробиоты и воздействие ее продуцентов (липополисахариды и короткоцепочные жирные кислоты). Наиболее ярким проявлением дисбиоза, ассоциированным со СПЭП, является избыточное содержание грамотрицательных бактерий, относящихся к *Proteobacteria*. В качестве одного из вариантов дисбиоза может рассматриваться синдром избыточного бактериального роста.
7. Патогенное действие микробных и немикробных патогенных факторов может приводить к первичному повреждению механизмов парацеллюлярной проницаемости, ключевую роль в которых играет комплекс плотных контактов с последующим вовлечением системы иммунного реагирования и развитием воспаления различного уровня (интенсивности).
8. При аутоиммунном варианте СПЭП первичный процесс развивается на уровне иммунной системы и ее цитокинового звена. Воздействие провоспалительных цитокинов приводит к нарушениям парацеллюлярной проницаемости, что создает условия для формирования вторичных механизмов СПЭП, включающих влияние других патогенных факторов, в том числе и из просвета кишки.
9. Целесообразно выделить метаболический вариант СПЭП. В качестве примера можно привести «уремический» вариант СПЭП или развитие СПЭП при нарушении процессов конверсии желчных кислот. К этой же категории нарушений проницаемости, с определенной долей условности, можно отнести эндотелиальную дисфункцию в условиях нарушенного липопротеинового обмена.
10. Независимо от причины первичного воздействия активация иммунной системы, выделение цитокинов и других медиаторов воспаления создают условия для формирования порочного круга, что и является ключевым механизмом хронизации СПЭП.

Положение 10

Выделяют прямые и непрямые (косвенные) методы оценки проницаемости эпителиальных барьеров. Прямые методы отражают непосредственную способность эпителия к переносу определенных веществ. Косвенные методы позволяют оценить уровень экспрессии отдель-

ных компонентов, плотных контактов. Практически все эти методы на сегодняшний день применяются только в научных исследованиях.

Комментарии

К прямым методам исследования относят проведение функциональных проб с применением сахаров (наиболее часто лактулоза и маннитол), радиоизотопов и полиэтиленгликоля. Наиболее распространенными являются пробы с сахарами [40] (УУР – В, УДД – 2). Проба с сахарозой отражает проницаемость стенки желудка, с лактулозой и маннитолом – тонкой кишки, с сукралозой – толстой кишки [41]. Некоторые исследования позволяют оценить проницаемость во всех отделах ЖКТ. К косвенным методам оценки относится определение уровня различных маркеров в крови, моче и кале (УУР – С, УДД – 3). Наиболее изученным маркером является зонулин, определяемый в плазме и сыворотке крови. Его повышение ассоциировано с нарушением функции СЭБ [42] (УУР – С, УДД – 3).

Недостатком нагрузочных проб является отсутствие стандартизированного состава растворов для исследования и единого протокола процедуры исследования. Для большинства непрямых методов исследования не разработаны четкие референсные границы оцениваемых показателей, что не позволяет сделать точный вывод о достоверности результатов. В связи с этим применение как прямых, так и непрямых методов исследования на данный момент затруднено в рутинной клинической практике [43].

Положение 11

Назначение эпителий-протективных средств базируется на клинических характеристиках заболеваний и показаниях в инструкциях к их применению. Лабораторно-инструментальная диагностика собственно СПЭП, перед назначением эпителий-протективной терапии, на данный момент не должна рассматриваться в качестве обязательной в связи с отсутствием в практическом здравоохранении стандартизированных и доступных методов оценки нарушений эпителиальной проницаемости.

Комментарии

Несомненно, отсутствие стандартизированных методов изучения динамики СПЭП, доступных для практических врачей, создает определенные трудности при проведении и оценке эффективности эпителий-протективной терапии.

Однако, по нашему мнению, это не создает непреодолимых препятствий к применению таких лекарственных препаратов. Для клинициста важнейшим критерием является клиническая эффективность терапии. В отдельных разделах консенсуса нами представлены многочисленные примеры позитивного влияния эпителий-протективных препаратов как на редукцию симптоматики, так и течение заболеваний, относящихся к различным висцеральным системам [1].

Не менее важным для практического врача является ориентация на показания к применению лекарственного средства, представленные в официально утвержденной инструкции по применению. В качестве иллюстрации данного положения можно привести ситуацию с терапией эндотелиальной дисфункции [44]. Хорошо изучены механизмы влияния на эндотелиальную проницаемость такого класса лекарственных средств, как статины. Однако их применение в повседневной клинической практике не требует углубленного изучения выраженности собственно эндотелиальной дисфункции.

Кроме того, лечащий врач может применять лекарственные средства «по расширенным показаниям», если они включены в утвержденные Минздравом России клинические рекомендации. Например, в отдельных случаях, при описании препаратов, используемых для эрадикации *Helicobacter pylori*, в инструкциях по применению предлагается 7-дневная схема. Однако в последних клинических рекомендациях оптимальной длительностью эрадикационной терапии считается 14-дневный курс [45].

Речь не идет о противопоставлении, условно говоря, «клинических» и «лабораторно-инструментальных» критериев назначения эпителит-протективных средств. Разработка применимых в практическом здравоохранении методов диагностики (маркеров) СПЭП остается важнейшей задачей для исследователей, работающих в этой области.

Положение 12

Выделяются следующие основные стратегии терапии коморбидных заболеваний:

- последовательная фармакотерапия;
- одновременная полиорганная полифармакотерапия;
- тактика депрескрайбинга лекарственных средств;
- применение фиксированных комбинаций лекарственных средств;
- мультитаргетная (многоцелевая, мультимодальная) терапия, которая является оптимальной стратегией при внутриорганной, внутрисистемной, межсистемной и внесистемной коморбидности. В частности, при заболеваниях ЖКТ такая терапия должна быть направлена на устранение СПЭП на всех трех структурных уровнях СЭБ и на всем протяжении пищеварительного тракта.

Комментарии

Целью предлагаемых стратегий ведения коморбидных пациентов является оптимизация пользы, минимизация вреда и улучшение качества жизни. При этом необходимо учитывать бремя лечения, сложность и осуществимость вмешательств.

Стратегия последовательной терапии базируется на гипотезе о том, что лечение ведущего функционального расстройства приведет к редукции коморбидных страданий. Практика пока однозначно не подтвердила преимущества данной стратегии. Примером может служить клиническая ситуация сочетания неэрозивной рефлюксной болезни и *H. pylori* ассоциированной функциональной диспепсии. Показано, что эффективная эрадикация хеликобактерной инфекции у отдельных пациентов может улучшить течение синдрома диспепсии, но не устраняет проявления неэрозивной рефлюксной болезни [46] (УУР – В, УДД – 3).

Стратегия одновременной терапии всех коморбидных страданий может приводить к полипрагмазии, что еще больше усложняет лечение. Во-первых, увеличивается вероятность нежелательных лекарственных взаимодействий. Во-вторых, может возникнуть необходимость в назначении дополнительных препаратов для купирования побочных эффектов полифармакотерапии (каскад назначений). В-третьих, снижается приверженность лечению.

Необходимость уменьшения лекарственной нагрузки при коморбидной патологии привела к формированию стратегии депрескрайбинга. Депрескрайбинг (от англ. *deprescribing*) – это плановый и контролируемый процесс снижения дозы или прекращения приема лекарственного средства, которое потенциально может причинить вред

пациенту и/или не приносит ему пользы. Цель депрескрайбинга – снизить лекарственную нагрузку и сохранить или улучшить качество жизни [47]. Одна из возможностей уменьшения лекарственной нагрузки – применение мультитаргетных лекарственных средств [48].

Можно утверждать, что именно применение мультитаргетных (многоцелевых) лекарственных средств, воздействующих на общие звенья патогенеза коморбидных страданий, является наиболее оптимальной стратегией ведения пациентов с сочетанными заболеваниями. В данных практических рекомендациях будут рассмотрены мультитаргетные препараты, обладающие эпителит-протективными эффектами [1].

Положение 13

Препаратами, обладающими опосредованной или избирательной эпителит-протективной активностью в гастроэнтерологии, являются: ингибиторы протонной помпы (ИПП), препараты висмута, пробиотики, урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Из зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств комплексным эпителитпротективным действием на все 3 структурных уровня защитного барьера СО и на всем протяжении ЖКТ обладает лишь ребамипид.

Комментарии

В представленном списке перечислены лекарственные средства, клиническая эффективность которых отвечает критериям медицины, основанной на доказательствах. Особенности их эпителит-протективных эффектов далее будут рассмотрены в отдельных положениях. Следует отметить, что только ребамипид и УДХК могут рассматриваться в качестве СПЭП-редуцирующих лекарственных средств при межсистемной коморбидности [1].

Положение 14

Позитивное влияние ИПП на СЭБ реализуется через влияние на синтез муцинов в слизистой желудка (преэпителитальный уровень защиты). Клинические исследования последних лет не позволяют исключить «класс-эффект» ИПП в отношении пре- и постэпителитальных уровней эпителитального барьера желудка и ДПК. Остается пока неясным, является ли этот эффект следствием опосредованного действия за счет снижения агрессивности внешней среды или прямым эпителит-протективным эффектом данного класса препаратов.

Комментарии

Данные о влиянии ИПП на защитный барьер желудка гетерогенны. Так, в работах К. Yoshimura и соавт. (1996 г.) отмечалось, что применение омепразола и лансопризола угнетает продукцию муцинов в СО желудка [49]. Иные результаты получены в исследованиях с применением рабепразола, в которых показана возможность этого ИПП повышать преэпителитальную защиту, стимулируя слизеобразование в желудке и пищеводе [50]. В работе Т. Jaworski и соавт. (2005 г.) также продемонстрировано, что на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) добавление рабепразола восстанавливает секрецию муцина в желудке [51]. В исследовании 2021 г. показано, что применение такого ИПП, как пантопризол, у пациентов с функциональной диспепсией сопровождалось редукцией дуоденальной эозинофилии, уменьшением активности тучных клеток и снижением эпителитальной проницаемости [52].

Таким образом, в последние годы стали накапливаться факты, свидетельствующие о возможных цитопротективных «класс-эффектах» ИПП по отношению к СЭБ верхних отделов ЖКТ.

Положение 15

Для лечения и профилактики НПВП-гастропатии целесообразно использовать ИПП и универсальный эпителиальный протектор ребамипид. Возможно сочетанное применение этих двух групп лекарственных средств. УУР – А, УДД – 1 (для ИПП и ребамипида).

Комментарии

ИПП являются эффективным средством для профилактики и лечения НПВП-индуцированных язв и кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Согласно данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований применение ИПП позволяет достоверно снизить риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, связанный с приемом НПВП. Отношение шансов (ОШ) вероятности заживления НПВП-индуцированных язв при использовании ИПП составляет 5,22 [53].

По данным серии исследований ребамипид снижает риск развития НПВП-индуцированных язв верхних отделов ЖКТ. Это подтверждают результаты двух рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых ребамипид 300 мг/сут не уступал по своему профилактическому действию мизопростолу 600 мкг/сут [54].

Ребамипид достоверно превосходит плацебо в плане профилактики язв верхних отделов ЖКТ, вызванных приемом комбинации низкодозовой ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. Это подтверждают данные РКИ ($n=83$), показавшие, что частота язв на фоне приема ребамипида и плацебо у пациентов, получавших в течение года двойную антитромботическую терапию, составила 6,7 и 27,6% ($p=0,03$) [55].

Результаты РКИ свидетельствуют, что ребамипид эффективнее плацебо в отношении лечения повреждения гастродуоденальной зоны, вызванного приемом НПВП [56].

Опубликованы первый систематический обзор и метаанализ различных методов лечения желудочно-кишечных повреждений, вызванных ацетилсалициловой кислотой. Исследование показало, что сочетанная терапия ИПП и ребамипидом может считаться лучшим вариантом для лечения вызванного ацетилсалициловой кислотой желудочно-кишечного повреждения. Такая комбинация вызвала меньше побочных эффектов, чем монотерапия ИПП [57].

Положение 16

Для лечения и профилактики НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии целесообразно использовать ребамипид. ИПП неэффективны для лечения и профилактики НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии. УУР – В, УДД – 4 (для ИПП), УУР – В, УДД – 2 (для ребамипида).

Комментарии

Нет данных, свидетельствующих об эффективности ИПП в отношении лечения и профилактики НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии. Более того, имеются исследования, показывающие нарастание частоты дисбиотических нарушений при использовании ИПП у таких пациентов [58]. В отдельных работах показано, что применение НПВП в комбинации с ИПП может достоверно чаще вызывать развитие НПВП-энтеропатии в сравнении с монотерапией НПВП [59].

Применение ребамипида способствует заживлению НПВП- (в том числе связанных с приемом низкодозовой ацетилсалициловой кислоты) индуцированных эрозивно-язвенных изменений тонкой кишки. Это подтверждают данные ряда клинических исследований, в которых сравнивалась эффективность ребамипида и плацебо при НПВП-энтеропатии. Применение ребамипида в течение 4–8 нед, по данным капсульной эндоскопии, достоверно снижало число НПВП-индуцированных эрозий и язв слизистой тонкой кишки в сравнении с плацебо [60]. По данным масштабного наблюдательного исследования ($n=9133$), использование ребамипида в 2 раза снижает вероятность кишечных кровотечений у пациентов, регулярно принимающих НПВП (отношение рисков 0,43) [61].

Механизмы цитопротективного действия ребамипида при НПВП-индуцированных поражениях тонкой кишки изучены в клинко-экспериментальном исследовании. Показано, что ребамипид уменьшает повреждение СО тонкой кишки, вызванное таким НПВП, как диклофенак, за счет подавления сигнального пути TLR4/NF-κB и нормализации уровней ZO-1 и Claudin-1 [62].

Показано также, что ребамипид оказывает защитное действие против вызванного НПВП повреждения тонкого кишечника за счет модуляции состава микробиоты и что его улучшающий эффект распространяется также на обострение индуцированного НПВП повреждения тонкой кишки ИПП [63].

Положение 17

При наличии эрозивно-язвенных повреждений препараты висмута могут позитивно влиять на СПЭП в гастродуоденальной зоне. УУР – В, УДД – 3.

Рекомендованная в инструкциях по применению строго ограниченная по времени курсовая терапия препаратами висмута отвечает критериям безопасности: УУР – А, УДД – 1.

Комментарии

В РФ из препаратов висмута в клинической практике чаще используется висмута трикалия дицитрат (ВТД). Установлено, что коллоидный висмут образует резистентную к кислоте пленку в зоне язвенного дефекта путем образования так называемых хелатных (келшневидных) соединений. Благодаря отрицательному заряду микропреципитаты висмута осаждаются на пораженных участках слизистой, имеющих из-за большого количества белков положительный заряд. Образующиеся микропреципитаты могут проникать в микроворсинки и путем эндоцитоза попадать в клетки эпителия [64].

Дозозависимое увеличение продукции PGE2 под влиянием ВТД показано в экспериментальных и клинических исследованиях. Так, у больных с язвенным поражением слизистой оболочки желудка (СОЖ) после 3-недельной терапии ВТД концентрация PGE2 в слизистой антрального отдела желудка увеличивалась на 54%, а в слизистой ДПК – на 47% [65]. Наряду с этим установлена способность ВТД стимулировать мембранный Ca²⁺-чувствительный рецептор, активируемый в норме внеклеточным Ca²⁺ и обеспечивающий повышение внутриклеточного Ca²⁺, MAP-киназной активности и, в итоге, пролиферацию эпителиальных клеток СОЖ [66].

Детальный анализ клинических результатов применения висмута осуществлен в метаанализе A. Ford и соавт. [67]. Относительный риск нежелательных явлений (НЯ) при использовании висмута или висмутосодержащих

схем в течение 1 мес или более по сравнению со схемой сравнения составлял 1,20 (95% доверительный интервал – ДИ 1,00–1,44). Авторы сделали вывод о безопасности и хорошей переносимости препаратов висмута. Единственным НЯ, которое происходило значительно чаще, чем в группах сравнения, был темный стул. Высокие дозы ВТД, применяемые длительное время, теоретически могут быть причиной развития энцефалопатии, однако зафиксировано очень небольшое число таких поражений центральной нервной системы. Хорошую переносимость препаратов висмута, при соблюдении рекомендуемых доз и длительности курса терапии, связывают с его низкой биодоступностью, которая составляет 0,2–0,5% принятой дозы [68].

Положение 18

Отдельные комменсальные бактерии и пробиотики могут способствовать поддержанию целостности кишечного барьера. Эти эффекты доказаны только для некоторых пробиотических штаммов. УУР – А, УДД – 2.

Комментарии

Установлено, что пробиотики могут способствовать редукции СПЭП за счет модуляции парацеллюлярной проницаемости и позитивного влияния на состояние энτερальной иммунной системы [69]. Результаты метаанализа свидетельствуют, что под влиянием терапии пробиотиком происходит достоверное снижение уровня зонулина в сыворотке крови. Показано также позитивное влияние пробиотиков на клаудиновое звено СПЭП [69, 70]. Позитивное влияние пробиотиков на СПЭП связывают с действием короткоцепочечных жирных кислот и связанных с микроорганизмами молекулярных структур, которые могут быть распознаны толл-подобными рецепторами [71].

Позитивное влияние на состояние кишечного барьера и компоненты плотных контактов в экспериментальных и клинических исследованиях пока установлено для следующих пробиотических штаммов: *Escherichia coli* Nissle 1917, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. casei* DN-114001, *Streptococcus thermophilus* ATCC19258, *L. acidophilus* ATCC4356, *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* 35624, *L. plantarum* MB452, *L. plantarum* WCFS1, *L. plantarum* CGMCC №1258 [72].

Положение 19

НЯ при применении пробиотиков и фекальной трансплантации по показаниям и в соответствии с рекомендуемыми технологиями являются редкими и очень редкими. Они включают: инфекционные процессы, чрезмерную метаболическую активность, чрезмерную иммуномодуляцию, перенос генов. УУР – А, УДД – 1.

Комментарии

Многолетний опыт применения пробиотиков демонстрирует достаточную безопасность этих средств [73]. В литературе описаны единичные случаи возникновения побочных эффектов при применении пробиотиков: инфекционные процессы, вызванные пробиотическими штаммами (бактериемия, абсцессы), чрезмерная метаболическая активность, чрезмерная иммуномодуляция, перенос генов антибиотикоустойчивости. Все описанные случаи имели место у ослабленных пациентов с выраженной иммуносупрессией. В ряде метаанализов достоверно продемонстрировано, что пробиотические культуры безопасны при адекватном их применении, а НЯ регистрируются не чаще, чем в группах плацебо [74, 75].

Иначе обстоят дела с трансплантацией фекальных масс. В метаанализе, выполненном S. Wang, опубликованы данные о достаточно высокой (до 30%) частоте осложнений фекалотрансплантации. Осложнения характеризовались развитием как симптоматики в виде тошноты, рвоты, диареи, интоксикации (лихорадки), запора и абдоминалгии, так и конкретных нозологических форм: аппендицита, инфекции мочевыводящих путей, цитомегаловирусного колита [76]. В декабре 2020 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США опубликовало предупреждение о риске развития серьезных нежелательных реакций фекалотрансплантации – передачи патогенных микроорганизмов. Можно констатировать, что, в отличие от терапии пробиотиками, трансплантация фекальных масс характеризуется меньшей безопасностью [77].

Положение 20

Плейотропные эффекты УДХК включают прямое мембраностабилизирующее действие в отношении эпителиоцитов, а также снижение агрессивного воздействия токсичных желчных кислот на СО верхних отделов ЖКТ, что позволяет включать данное лекарственное средство в терапию ГЭРБ, пищевода Барретта, синдрома диспепсии и ЯК. УУР – Б, УДД – 2.

Комментарии

Нарушение равновесия звеньев контура «кишечник–печень» является важным фактором в развитии и прогрессировании многих заболеваний пищеварительной системы. На функционирование данного контура влияют состав кишечного микробиома, состояние кишечного барьера, бактериальная транслокация и метаболизм желчных кислот [78].

Бактериальный метаболизм УДХК предотвращает цитокининдуцированный апоптоз эпителия кишечника и способствует поддержанию барьерной функции [79]. УДХК способна защищать от разрушения кишечный барьер, способствуя миграции энтероцитов через опосредованные рецептором эпидермального фактора роста (EGFR) и циклооксигеназой-2-зависимые механизмы. Установлено, что УДХК усиливает экспрессию нескольких важных структурных белков плотных соединений, включая молекулу адгезии соединений, окклюдин и клаудин-4 [80].

Показана клиническая эффективность УДХК при ряде заболеваний, сопровождающихся СПЭП: это «некислые» варианты ГЭРБ и пищевод Барретта [81, 82]. В рандомизированном исследовании установлено, что симптомы функциональной диспепсии в группе, получавшей УДХК, значительно уменьшились через 2 мес по сравнению с исходным уровнем и показателями в контрольной группе [83].

Установлено, что при воспалительных заболеваниях кишечника УДХК редуцирует нарушение проницаемости кишечного барьера и способствует восстановлению слоя слизи в толстой кишке [84]. В рандомизированном исследовании показано, что УДХК в сочетании с месалазином может обеспечить значительно лучший терапевтический эффект, чем монотерапия месалазином. Лечебные эффекты УДХК при ЯК могут быть также связаны с модифицирующим влиянием на микробиоту толстой кишки. У пациентов, находящихся на длительном (3 года) лечении УДХК, наблюдались изменения состава микробиоты кишечника, и в частности повышение содержания *Faecalibacterium prausnitzii* [85].

Положение 21

Из применяемых в гастроэнтерологии эпителиальных протекторов только ребамипид обладает универсальным

позитивным воздействием на барьерную функцию ЖКТ на всем его протяжении и на трех структурных уровнях (преэпителиальном, эпителиальном и субэпителиальном). УУР – Б, УДД – 2.

Комментарии

Лечебные эффекты ребамипида реализуются на всех трех структурных уровнях СЭБ, а также на всем протяжении ЖКТ [86]. На преэпителиальном уровне ребамипид устраняет дефицит слизи за счет восстановления популяции бокаловидных клеток [87], нормализует качественный и количественный состав слизи за счет увеличения экспрессии генов, ответственных за синтез различных фракций слизи [88], препятствует адгезии *H. pylori* и других патогенных микроорганизмов к слизистой [89]. На эпителиальном уровне ребамипид сохраняет и восстанавливает белки плотных контактов эпителиоцитов, независимо от вида повреждающего фактора, в пищеводе, желудке и кишечнике, нормализует процессы естественного обновления эпителиоцитов [90]. На постэпителиальном уровне ребамипид восстанавливает кровоток в подслизистом слое, регулирует воспалительный ответ (подавляет активности нейтрофилов, снижает продукцию провоспалительного цитокина ИЛ-8, влияя на экспрессию циклооксигеназы-2 и индуцирует оптимальный уровень цитопротективных простагландинов) [91].

Положение 22

Курсовая терапия ребамипидом как приводит к редукции клинической симптоматики, так и позитивно влияет (модифицирует) на течение ряда заболеваний пищеварительной системы. УУР – Б, УДД – 2.

Комментарии

Как показано в ряде исследований, ребамипид не обладает прямым и непосредственным симптомредуцирующим действием, как, например, спазмолитики или антациды. Так, при разовом применении он не устраняет синдром эпигастральной боли у пациентов с функциональной диспепсией [92]. В то же время на примере ГЭРБ и синдрома диспепсии можно утверждать, что курсовая терапия данным лекарственным средством приводит к ускоренному устранению клинических проявлений ряда заболеваний пищеварительной системы [93, 94].

Не менее важной особенностью клинического действия ребамипида является его способность к позитивной модификации течения заболеваний. Это проявляется в достоверном уменьшении количества последующих обострений и их тяжести [1]. Данное утверждение относится не только к заболеваниям ЖКТ, но и к такому заболеванию, как «синдром сухого глаза», а также к патологии гепатобилиарной системы.

Положение 23

Курсовая терапия ребамипидом способствует устранению симптоматики и улучшению течения таких функциональных расстройств ЖКТ, как функциональная диспепсия и СРК. УУР – А, УДД – 1 – для функциональной диспепсии. УУР – С, УДД – 3 для СРК.

Комментарии

Как показано в опубликованном в 2018 г. метаанализе, курсовая терапия ребамипидом способствует достоверному уменьшению выраженности симптоматики и улучшению течения как вторичной, так и функциональной

диспепсии. Ребамипид может быть базовым компонентом терапии как синдрома эпигастральной боли, так и постпрандиального дистресс-синдрома [95].

Наличие СПЭП и низкоуровневого воспаления при СРК показано в ряде исследований. Выявлена повышенная в сравнении с группой контроля проницаемость толстой кишки, нормальная проницаемость желудка и тонкой кишки в сравнении с контролем [96]. Клиническая эффективность ребамипида при СРК изучена недостаточно, хотя нужно отметить, что в настоящее время такие исследования проводятся в ряде отечественных клиник. Из уже опубликованных на момент выхода в свет этих практических рекомендаций работ можно привести данные, приведенные в первой публикации по исследованию СОКРАТ (Синдром повышенной проницаемости слизистой при функциональных и органических заболеваниях Толстой кишки), выполняемому в Санкт-Петербурге [97]. Исследование носит моноцентровый рандомизированный сравнительный проспективный характер. Анализ динамики клинической симптоматики позволяет утверждать, что курсовая терапия СРК ребамипидом приводит к уменьшению выраженности болевого синдрома, редукции констипации и повышению качества жизни больных. Результаты проспективного наблюдения свидетельствуют, что эпителий-протективная терапия ребамипидом не только обладает симптомредуцирующим действием, но и позитивно влияет на течение СРК. У пациентов с СРК показана более высокая клиническая эффективность ребамипида по сравнению с ВТД.

Положение 24

Ребамипид обладает доказанной клинической эффективностью при таких органических заболеваниях пищеварительной системы, как ГЭРБ, вторичная диспепсия, хронические гастриты и язвенная болезнь, НПВП-индуцированные поражения ЖКТ, ЯК. Курсовая терапия ребамипидом способствует редукции симптоматики и позитивно влияет на течение данных заболеваний.

Комментарии

Комбинация ИПП и ребамипида способствует большему регрессу жалоб у пациентов с ГЭРБ и меньшей частоте рецидивов заболевания, чем при монотерапии ИПП. Применение ребамипида у пациентов с ГЭРБ оправдано ввиду наличия у этого препарата уникального механизма действия, направленного на устранение основных этапов патогенеза заболевания, существенно увеличивающего эффективность лечения ГЭРБ [98]. УУР – Б, УДД – 3.

Ребамипид в рандомизированных контролируемых исследованиях приводил к достоверному регрессу морфологических признаков воспалительных процессов в СО желудка при хроническом гастрите [99]. УУР – Б, УДД – 2.

Ребамипид применяется у пациентов с язвенной болезнью желудка с целью ускорения сроков заживления язв и улучшения качества образуемого рубца [100]. УУР – В, УДД – 2.

Как уже сказано, эффективность ребамипида для профилактики и лечения НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии доказана у пациентов с различными заболеваниями, требующими постоянной терапии НПВП [101, 102]. УУР – А, УДД – 1.

Эффективность ребамипида при использовании в виде клизм установлена в отдельных проспективных исследованиях у пациентов с дистальным ЯК [103]. УУР – С, УДД – 3.

Положение 25

Ребамипид повышает эффективность схем эрадикации *H. pylori* при его использовании в качестве средства адъювантной (дополнительной) терапии. УУР – А, УДД – 1.

Комментарии

Ребамипид не обладает собственным прямым антихеликобактерным действием, однако в экспериментальных работах показано, что он ингибирует адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам СО желудка, а также снижает активность NF- κ B и продукцию ИЛ-8, индуцированную микрорганизмом [104].

Преимущества добавления ребамипида в схемы эрадикационной терапии оценены в двух метаанализах. В метаанализе 6 РКИ (611 пациентов) включение ребамипида в состав эрадикационной терапии повысило ее эффективность до 73,3% против 61,4%. ОШ успешной эрадикации при назначении ребамипида составило 1,74 (95% ДИ 1,19–2,53). При этом частота развития побочных эффектов не отличалась от схемы сравнения (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,376–1,300; $p=0,329$) [105].

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых рекомендовали включение ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в сутки в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* в качестве средства, повышающего ее эффективность [45].

Положение 26

Ребамипид может рассматриваться в качестве средства эпителиопротективной канцеропревенции. Доказаны канцеропреентивные эффекты препарата по отношению к развитию злокачественных новообразований верхних отделов ЖКТ. УДД – 2, УУР – В.

Комментарии

Ребамипид может приводить к уменьшению воспаления, снижать выраженность кишечной метаплазии и дисплазии легкой степени, а также снижать выраженность хронического воспаления при длительной терапии после эрадикации *H. pylori*, что может иметь канцеропротективный эффект против рака желудка (РЖ) [106]. Терапия ребамипидом приводит к уменьшению атрофии в антральном отделе желудка и выраженности кишечной метаплазии у пациентов после эндоскопической резекции желудочной дисплазии и ранней стадии РЖ [107].

Отмечено повышение восприимчивости к противоопухолевым препаратам на фоне приема ребамипида. Также показано, что ребамипид способен активировать Smad-сигнальный путь (Similar to Mothers Against Decapentaplegic) и стимулировать экспрессию Cdk ингибитора p21, оказывая антипролиферативный эффект на раковые клетки в желудке [108]. В эпидемиологическом исследовании показано, что прием ребамипида ассоциируется с уменьшением случаев РЖ у пациентов с высоким риском его развития [109, 110]. Безрецидивная выживаемость в группах с высокой и низкой дозами ребамипида составила более 98%. При этом выявлена дозозависимость канцеропреентивного действия ребамипида [111].

Положение 27

Включение ребамипида в комплексную терапию пациентов с гастроинтестинальными формами COVID-19 ускоряет редукцию клинической симптоматики и улучшает прогноз заболевания. УУР – D, УДД – 4.

Комментарии

Ребамипид способствует восстановлению защитного барьера СО дыхательных путей, снижает выраженность воспалительных реакций в легких за счет подавления активации эпидермального фактора роста, уменьшения уровня провоспалительных цитокинов, а также обеспечивает сохранение альвеолярного и мышечных слоев.

В свою очередь течение инфекции SARS-CoV-2 сопряжено с повреждением СО ЖКТ, нарушением проницаемости барьера СО и взаимодействия оси «кишечник–легкие». Указанные механизмы оказывают негативное влияние на прогноз заболевания, что полагает необходимость использования средств нормализации барьерной функции (ребамипида) у пациентов с COVID-19 и гастроэнтерологическими проявлениями/хроническими заболеваниями ЖКТ.

Данные пилотного рандомизированного одноцентрового исследования ребамипида (Ребагит, 100 мг 3 раза в день 8 нед) у пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями новой коронавирусной инфекции ($n=60$) показали хорошую переносимость препарата, достоверно больший объем и скорость регрессии проявлений абдоминального болевого синдрома, диспепсии (метеоризма), лучшие показатели качества жизни у больных, принимавших ребамипид, чем в группе сравнения ($p<0,05$). Применение ребамипида ассоциировалось с уменьшением концентрации зонулина в сыворотке крови в 1,8 раза, в кале – в 2 раза, фекального кальпротектина – в 1,5 раза по сравнению с исходными данными ($p<0,05$), тогда как в группе сравнения значимой динамики не отмечено. Наиболее выраженное снижение показателей на фоне терапии установлено у пациентов с заболеваниями органов ЖКТ в анамнезе и в возрасте старше 50 лет [112, 113].

Положение 28

В рекомендуемых дозах курсовая терапия ребамипидом характеризуется высоким профилем безопасности. УУР – А, УДД – 1.

Комментарии

Ребамипид широко используется в Японии с 1990 г. Препарат всасывается в основном из проксимального отдела тонкой кишки, а его период полувыведения из плазмы крови составляет приблизительно 2 ч. Для достижения терапевтического эффекта у пациентов требуется прием ребамипида 3 раза в день. Рекомендуемая в инструкции по применению разовая доза – 100 мг.

Ребамипид не оказывает ингибирующего действия на метаболизм, катализируемый основными изоферментами СУР P450. Показано, что лекарственные взаимодействия с изоферментами цитохрома P450 не участвуют ни в метаболизме ребамипида, ни в метаболизме ряда других лекарств, принимаемых одновременно с ребамипидом [114].

Показано, что при лечении ребамипидом 10 047 пациентов НЯ, включая патологические изменения в лабораторных показателях, отмечены у 0,54% участников. Из 3035 пациентов старше 65 лет нежелательные реакции зарегистрированы у 0,59%. К ним относились в основном желудочно-кишечные симптомы, такие как запор, диарея, тошнота, метеоризм. Спектр и частота побочных реакций достоверно не отличалась в разных возрастных группах [115].

Имеются данные в отношении лечения ребамипидом в стандартной дозе в течение 26 нед больных хроническим гастритом. Из 180 больных, включенных в исследование, 177 завершили его успешно. Непрерывный прием ребамипида 100 мг 3 раза в день в течение года после завершения

успешного курса эрадикации *H. pylori* у больных с хроническим воспалением желудка не сопровождался развитием НЯ.

Ребамипид безопасен при лечении НПВП-индуцированной энтеропатии в тройной дозе 300 мг 3 раза в день в течение 8 нед и в стандартной дозе 100 мг 3 раза в день в течение 12 нед для профилактики осложнений на фоне длительного приема НПВП в группе высокого риска. При этом суммарный балл выраженности гастроэнтерологических симптомов по сравнению с мизопростолом 200 мг 3 раза в день был ниже в группе ребамипида.

Показана возможность дозозависимого эффекта ребамипида в первичной и вторичной профилактике РЖ. Средняя кумулятивная доза введенного ребамипида составляла 9000 мг на пациента. По результатам общенационального популяционного ретроспективного когортного исследования (Южная Корея) с участием 45 460 пациентов высокого риска, перенесших эндоскопическую резекцию при ранних новообразованиях желудка, влияния высокой дозы ребамипида в течение 2 лет приема на частоту НЯ не отмечено [116].

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

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

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

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

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

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

Список сокращений

ВТД – висмута трикалия дицитрат
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ – доверительный интервал
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИЛ – интерлейкин
ИПП – ингибитор протонной помпы
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НЯ – нежелательные явления
ОШ – отношение шансов
РЖ – рак желудка
РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СО – слизистая оболочка
СППС – синдром повышенной проницаемости слизистых
СПЭП – синдром повышенной эпителиальной проницаемости
СРК – синдром раздраженного кишечника
СЭБ – слизисто-эпителиальный барьер
УДД – уровень достоверности доказательств
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УУР – уровень убедительности рекомендаций
ЯК – язвенный колит
NF-κB – ядерный транскрипционный фактор
VE-кадгерин – тканеспецифичный сосудисто-эндотелиальный кадгерин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758 [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758
- Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology*. 1979;77(4 Pt. 1):761.
- Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А., и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2012;4(10):10-24 [Andreeva N, Rebrova O, Zorin N, et al. Systems for Assessing the Reliability of Scientific Evidence and the Grades of Recommendations: Comparison and Prospects for Unification. *Meditsinskii tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2012;4(10):10-24 (in Russian)].
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60240-2
- Лазебник Л.Б., Конеv Ю.В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(6):4-9 [Lazebnik LB, Konev YuV. Historical features and semantic difficulties of using the terms denoting multiplicity of diseases in one patient. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(6):4-9 (in Russian)].
- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5-66 [Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
- Kadambi S, Abdallah M, Loh KP. Multimorbidity, Function, and Cognition in Aging. *Clin Geriatr Med*. 2020;36(4):569-84. DOI:10.1016/j.cger.2020.06.002
- Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5-56 [Oganov RG, Denisov IN, Simanenkov VI, et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):5-56 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волель Б.А., и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов и Научного Общества Гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(8):5-117 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Vollel BA, et al. Functional gastrointestinal disorders. Overlap

- syndrome Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine and Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(8):5-117 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117
10. Black CH, Drossman D, Talley N, et al. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *Lancet*. 2020;396(10263):1664-74. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32115-2
 11. Richardson WS, Doster LM. Comorbidity and multimorbidity need to be placed in the context of a framework of risk, responsiveness, and vulnerability. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(3):244-6. DOI:10.1016/j.jclinepi.2013.10.020
 12. Talley NJ. What Causes Functional Gastrointestinal Disorders? A Proposed Disease Model. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(1):41-8. DOI:10.14309/ajg.0000000000000485
 13. Assimakopoulos SF, Triantos C, Maroulis I, Gogos C. The Role of the Gut Barrier Function in Health and Disease. *Gastroenterology Res*. 2018;11(4):261-3. DOI:10.14740/gr1053w
 14. Kierszenbaum AL, Tres LL. Epithelium. Cell biology. In: *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*. Fifth Ed. Elsevier, 2020.
 15. Ramena Y, Ramena G. Cell-Cell Junctions and Epithelial Differentiation. 2018;2:1111.
 16. Shashikanth N, Yeruva S, Ong MLD, et al. Epithelial Organization: The Gut and Beyond. *Compr Physiol*. 2017;7(4):1497-518. DOI:10.1002/cphy.c170003
 17. Dejana E, Bazzoni G, Lampugnani MG. Vascular Endothelial (VE)-Cadherin: Only an Intercellular Glue? *Exp Cell Res*. 1999;252(1):13-9. DOI:10.1006/excr.1999.4601
 18. Bazzoni G, Dejana E. Endothelial cell-to-cell junctions: molecular organization and role in vascular homeostasis. *Physiol Rev*. 2004;84(3):869-901. DOI:10.1152/physrev.00035.2003
 19. Duong CN, Vestweber D. Mechanisms Ensuring Endothelial Junction Integrity Beyond VE-Cadherin. *Front Physiol*. 2020;11:519. DOI:10.3389/fphys.2020.00519
 20. Greene C, Hanley N, Campbell M. Claudin-5: gatekeeper of neurological function. *Fluids Barriers CNS*. 2019;16(1):3. DOI:10.1186/s12987-019-0123-z
 21. Komarova YA, Kruse K, Mehta D, Malik AB. Protein Interactions at Endothelial Junctions and Signaling Mechanisms Regulating Endothelial Permeability. *Circ Res*. 2017;120(1):179-206. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.306534
 22. Farré R, Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:193-217. DOI:10.1007/164_2016_107
 23. Al-Sadi R, Guo S, Ye D, et al. TNF- α Modulation of Intestinal Tight Junction Permeability Is Mediated by NIK/IKK- α Axis Activation of the Canonical NF- κ B Pathway. *Am J Pathol*. 2016;186(5):1151-65. DOI:10.1016/j.ajpath.2015.12.016
 24. Cunningham KE, Turner JR. Myosin light chain kinase: pulling the strings of epithelial tight junction function. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1258(1):34-42. DOI:10.1111/j.1749-6632.2012.06526.x
 25. Jacob C, Yang PC, Darmoul D, et al. Mast cell tryptase controls paracellular permeability of the intestine. Role of protease-activated receptor 2 and beta-arrestins. *J Biol Chem*. 2005;280(36):31936-48. DOI:10.1074/jbc.M506338200
 26. Gangwar R, Meena AS, Shukla PK, et al. Calcium-mediated oxidative stress: a common mechanism in tight junction disruption by different types of cellular stress. *Biochem J*. 2017;474(5):731-49. DOI:10.1042/BCJ20160679
 27. Ohlsson L, Gustafsson A, Lavant E, et al. Leaky gut biomarkers in depression and suicidal behavior. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;139(2):185-93. DOI:10.1111/acps.12978
 28. Sochocka M, Donskow-Lysoniewska K, Diniz BS, et al. The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease – a Critical Review. *Mol Neurobiol*. 2019;56(3):1841-51. DOI:10.1007/s12035-018-1188-4
 29. Schwartz A, Spiegel J, Dillmann U, et al. Fecal markers of intestinal inflammation and intestinal permeability are elevated in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;50:104-7. DOI:10.1016/j.parkreldis.2018.02.022
 30. Nikiforova AS. Stress-induced gastrointestinal motility is responsible for epileptic susceptibility. *Med Hypotheses*. 2014;82(4):442-51. DOI:10.1016/j.mehy.2014.01.020
 31. Crapser J, Ritzel R, Verma R, et al. Ischemic stroke induces gut permeability and enhances bacterial translocation leading to sepsis in aged mice. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(5):1049-63. DOI:10.18632/aging.100952
 32. Fyderek K, Strus M, Kowalska-Duplaga K, et al. Mucosal bacterial microflora and mucus layer thickness in adolescents with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(42):5287-94. DOI:10.3748/wjg.15.5287
 33. Garcia-Hernandez V, Quiros M, Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1397(1):66-79. DOI:10.1111/nyas.13360
 34. Zeissig S, Bürgel N, Günzel D, et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut*. 2007;56(1):61-72. DOI:10.1136/gut.2006.094375
 35. Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49(6):1877-87. DOI:10.1002/hep.22848
 36. Sinagra E, Pompei G, Tomasello G, et al. Inflammation in irritable bowel syndrome: Myth or new treatment target? *World J Gastroenterol*. 2016;22(7):2242-55. DOI:10.3748/wjg.v22.i7.224
 37. Ulluwishewa D, Anderson R, McNabb W. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr*. 2011;141(5):769-76. DOI:10.3945/jn.110.135657
 38. Zhao Y, Chen F, Wu W, et al. GPR43 mediates microbiota metabolite SCFA regulation of antimicrobial peptide expression in intestinal epithelial cells via activation of mTOR and STAT3. *Mucosal Immunol*. 2018;11(3):752-62. DOI:10.1038/mi.2017.118
 39. Johansson ME, Hansson GC. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):639-49. DOI:10.1038/nri.2016.88
 40. Chakaroun RM, Massier L, Kovacs P. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients*. 2020;12(4):1082. DOI:10.3390/nu12041082
 41. Schoultz I, Keita ÅV. The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. *Cells*. 2020;9(8):1909. DOI:10.3390/cells9081909
 42. De Munck TJI, Xu P, Verwijs HJA, et al. Intestinal permeability in human nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2020;40(12):2906-16. DOI:10.1111/liv.14696
 43. Якупова А.А., Абдулхаков С.Р., Залылов П.К., и др. Методы оценки кишечной проницаемости: обзор литературы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(1):20-30 [Iakupova AA, Abdulkhakov SR, Zalyalov RK, et al. Intestinal Permeability Assays: a Review. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(1):20-30 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-1-20-30
 44. Xu S, Ilyas I, Little PJ, et al. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol Rev*. 2021;73(3):924-67. DOI:10.1124/pharmrev.120.000096
 45. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):55-70 [Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55-70 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
 46. Prados-Torres A, Cura-González ID, Prados-Torres JD, et al. MULTIPAP Study: Improving healthcare for patients with multimorbidity. *Br J Gen Pract*. 2020;70(Suppl. 1):bjgp20X711257. DOI:10.3399/bjgp20X711257

47. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы (по результатам научного форума, состоявшегося в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(6):7-18 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Deprescribing and Optimal Selection of Proton Pump Inhibitors (Contributions of the 26th United Russian Gastroenterology Week). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(6):7-18 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-6-7-18
48. Симаненков В.И., Сундукова З.Р., Соловьева О.И. Возможности мультитаргетной терапии больных с синдромом раздраженного кишечника. *Consilium Medicum*. 2017;19(8-2):37-44 [Simanenkova VI, Sundukova ZR, Solovyeva OI. Complex therapy of irritable bowel syndrome. *Consilium Medicum*. 2017;19(8-2):37-44 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_19.8.2.37-44
49. Yoshimura K, Delbarre SG, Kraus E, Boland CR. The effects of omeprazole and famotidine on mucin and PGE2 release in the rat stomach. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(1):111-7. DOI:10.1111/j.1365-2036.1996.tb00184.x
50. Skoczylas T, Sarosiek I, Sostarich S, et al. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. *Dig Dis Sci*. 2003;48(2):322-8. DOI:10.1023/a:1021983611768
51. Jaworski T, Sarosiek I, Sostarich S, et al. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance. *Dig Dis Sci*. 2005;50(2):357-65. DOI:10.1007/s10620-005-1611-3
52. Wauters L, Ceulemans M, Frings D, et al. Proton Pump Inhibitors Reduce Duodenal Eosinophilia, Mast Cells, and Permeability in Patients With Functional Dyspepsia. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1521-31.e9. DOI:10.1053/j.gastro.2020.12.016
53. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(4):231-41. DOI:10.1016/S2468-1253(18)30037-2
54. Kim JH, Park SH, Cho CS, et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver*. 2014;8(4):371-9. DOI:10.5009/gnl.2014.8.4.371
55. Zhang S, Qing Q, Bai Y, et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(7):1991-2000. DOI:10.1007/s10620-013-2606-0
56. Pittayanon R, Piyachaturawat P, Perknimitr R, et al. Cytoprotective agent for peptic ulcer prevention in patients taking dual antiplatelet agents: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(9):1517-22. DOI:10.1111/jgh.14671
57. Zhang WT, Wang MR, Hua GD, et al. Inhibition of Aspirin-Induced Gastrointestinal Injury: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:730681. DOI:10.3389/fphar.2021.730681
58. Macke L, Schulz C, Koletzko L, Malfertheiner P. Systematic review: the effects of proton pump inhibitors on the microbiome of the digestive tract-evidence from next-generation sequencing studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(5):505-26. DOI:10.1111/apt.15604
59. Washio E, Esaki M, Maehata Y, et al. Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(6):809-15.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2015.10.022
60. Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol*. 2014;49(2):239-44. DOI:10.1007/s00535-013-0805-261
61. Kim TJ, Kim ER, Hong SN, et al. Effectiveness of acid suppressants and other mucoprotective agents in reducing the risk of occult gastrointestinal bleeding in nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Sci Rep*. 2019;9(1):11696. DOI:10.1038/s41598-019-48173-6
62. Xu N, Zhang C, Jing L, et al. Protective effect and mechanism of rebamipide on NSAIDs associated small bowel injury. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107136. DOI:10.1016/j.intimp.2020.107136
63. Tanigawa T, Watanabe T, Higashimori A, et al. Rebamipide ameliorates indomethacin-induced small intestinal damage and proton pump inhibitor-induced exacerbation of this damage by modulation of small intestinal microbiota. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245995. DOI:10.1371/journal.pone.0245995
64. Tsang CN, Ho KS, Sun H, Chan WT. Tracking Bismuth anti-ulcer drug uptake in single *Helicobacter pylori* cells. *J Am Chem Soc*. 2011;133(19):7355-7. DOI:10.1021/ja2013278
65. Konturek SJ, Radecki T, Piastucki I, et al. Gastrocytoprotection by colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) and sucralfate. Role of endogenous prostaglandins. *Gut*. 1987;28(2):201-5. DOI:10.1136/gut.28.2.201
66. Пахомова И.Г. Новые возможности в минимизации риска НПВП-индуцированных гастропатий. *РМЖ*. 2014;10:772 [Pahomova IG. Novye vozmozhnosti v minimizatsii riska NPVP-indutsirovannykh gastropatii. *RMZh*. 2014;10:772 (in Russian)].
67. Ford AC, Malfertheiner P, Giguere M, et al. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(48):7361-70. DOI:10.3748/wjg.14.7361
68. Bismuth Salts for Gastrointestinal Issues: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015.
69. Yan F, Polk DB. Probiotics and Probiotic-Derived Functional Factors – Mechanistic Insights Into Applications for Intestinal Homeostasis. *Front Immunol*. 2020;11:1428. DOI:10.3389/fimmu.2020.01428
70. Ramezani Ahmadi A, Sadeghian M, Alipour M, et al. The Effects of Probiotic/Synbiotic on Serum Level of Zonulin as a Biomarker of Intestinal Permeability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health*. 2020;49(7):1222-31. DOI:10.18502/ijph.v49i7.3575
71. La Fata G, Weber P, Mohajeri MH. Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018;10(1):11-21. DOI:10.1007/s12602-017-9322-6
72. Shimura M, Mizuma M, Nakagawa K, et al. Probiotic-related bacteremia after major hepatectomy for biliary cancer: a report of two cases. *Surg Case Rep*. 2021;7(1):133. DOI:10.1186/s40792-021-01216-5.75
73. Zhu L, Han J, Li L, et al. Claudin Family Participates in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 2019;10:1441. DOI:10.3389/fimmu.2019.01441
74. Lin S, Shen Y. The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: a systematic review and meta-analysis based on 23 randomized studies. *Int J Surg*. 2020;84:69-77. DOI:10.1016/j.ijssu.2020.10.012
75. Liao W, Chen C, Wen T, Zhao Q. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea in Adults: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(6):469-80. DOI:10.1097/MCG.0000000000001464
76. Wang S, Xu M, Wang W, et al. Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161174. DOI:10.1371/journal.pone.0161174
77. Fecal Microbiota for Transplantation: Safety Alert – Risk of Serious Adverse Events Likely Due to Transmission of Pathogenic Organisms, Posted 03.12.2020. Available at: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fecal-microbiota-transplantation-safety-alert-risk-serious-adverse-events-likely-due-transmission>. Accessed: 08.03.2022.
78. Blesl A, Stadlbauer V. The Gut-Liver Axis in Cholestatic Liver Diseases. *Nutrients*. 2021;13(3):1018. DOI:10.3390/nu13031018
79. Lajczak-McGinley NK, Porru E, Fallon CM, et al. The secondary bile acids, ursodeoxycholic acid and lithocholic acid, protect against intestinal inflammation by inhibition of epithelial apoptosis. *Physiol Rep*. 2020;8(12):e14456. DOI:10.14814/phy2.14456

80. Wang Z, Chen J, Chen Z, et al. Clinical effects of ursodeoxycholic acid on patients with ulcerative colitis may improve via the regulation of IL-23-IL-17 axis and the changes of the proportion of intestinal microflora. *Saudi J Gastroenterol*. 2021;27(3):149-57. DOI:10.4103/sjg.SJG_462_20
81. Лишук Н.Б., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Дифференцированная терапия «некислых» форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2017;89(4):57-63 [Lishchuk NB, Simanenkov VI, Tikhonov SV. Differentiation therapy for non-acidic gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(4):57-63 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789457-63
82. Peng S, Huo X, Rezaei D, et al. In Barrett's esophagus patients and Barrett's cell lines, ursodeoxycholic acid increases antioxidant expression and prevents DNA damage by bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307(2):G129-39. DOI:10.1152/ajpgi.00085.2014
83. Kim BT, Kim KM, Kim KN. The Effect of Ursodeoxycholic Acid on Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Functional Dyspepsia: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020;12(5):1410. DOI:10.3390/nu12051410
84. Keely SJ, Steer CJ, Lajczak-McGinley NK. Ursodeoxycholic acid: a promising therapeutic target for inflammatory bowel diseases? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317(6):G872-81. DOI:10.1152/ajpgi.00163.2019
85. Golden JM, Escobar OH, Nguyen MVL, et al. Ursodeoxycholic acid protects against intestinal barrier breakdown by promoting enterocyte migration via EGFR- and COX-2-dependent mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(2):G259-71. DOI:10.1152/ajpgi.00354.2017
86. Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые терапевтические мишени. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):104-11 [Zvyaglova MYu, Knyazev OV, Parfenov AI. Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets. *Therapeutic Archive (Ter. Arkh.)*. 2020;92(2):104-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.02.000569
87. Markovic M, Zur M, Dahan A, Cvijic S. Biopharmaceutical characterization of rebamipide: The role of mucus binding in regional-dependent intestinal permeability. *Eur J Pharm Sci*. 2020;152:105440. DOI:10.1016/j.ejps.2020.105440
88. Kim CE, Kim YJ, Hwang MW, et al. Cevimeline-induced anti-inflammatory effect through upregulations of mucins in the ocular surface of a dry eye mouse model. *Biomed Pharmacother*. 2021;139:111571. DOI:10.1016/j.biopha.2021.111571
89. Tanigawa T, Watanabe T, Higashimori A, et al. Rebamipide ameliorates indomethacin-induced small intestinal damage and proton pump inhibitor-induced exacerbation of this damage by modulation of small intestinal microbiota. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245995. DOI:10.1371/journal.pone.0245995
90. Lee JS, Jeon SW, Lee HS, et al. Rebamipide for the improvement of Gastric Atrophy and Intestinal Metaplasia: A Prospective, Randomized, Pilot Study. *Dig Dis Sci*. 2021. DOI:10.1007/s10620-021-07038-7
91. Cryer B. Mucosal defense and repair. Role of prostaglandins in the stomach and duodenum. *Gastroenterol Clin North Am*. 2001;30(4):877-vi. DOI:10.1016/s0889-8553(05)70218-1
92. Suetsugu H, Ishihara S, Moriyama N, et al. Effect of rebamipide on prostaglandin EP4 receptor gene expression in rat gastric mucosa. *J Lab Clin Med*. 2000;136(1):50-7. DOI:10.1067/mlc.2000.107303
93. Tanigawa T, Watanabe T, Ohkawa F, et al. Rebamipide, a mucoprotective drug, inhibits NSAIDs-induced gastric mucosal injury: possible involvement of the downregulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *J Clin Biochem Nutr*. 2011;48(2):149-53. DOI:10.3164/jcfn.10-75
94. Gweon TG, Park JH, Kim BW, et al. Incheon and Western Kyonggi Gastrointestinal Study. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Gut Liver*. 2018;12(1):46-50. DOI:10.5009/gnl17078
95. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP, et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5):1250-60. DOI:10.1007/s10620-017-4871-9
96. Del Valle-Pinero AY, Van Deventer HE, Fourie NH, et al. Gastrointestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome assessed using a four probe permeability solution. *Clin Chim Acta*. 2013;418:97-101. DOI:10.1016/j.cca.2012.12.032
97. Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Некрасова А.С., и др. Динамика клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника на фоне применения цитопротектора ребамипида. Промежуточные результаты программы СОКРАТ. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2021;13(3):75-82 [Simanenkov VI, Bakulina NV, Nekrasova AS, et al. Dynamics of clinical manifestations of irritable bowel syndrome against the background of cytoprotector rebamipide intake: intermediate results of the SOKRAT program. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(3):75-82 (in Russian)]. DOI:10.17816/mechnikov88094
98. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):98-104 [Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Gonik MI. Rebamipide using in gastroesophageal reflux disease treatment. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(4):98-104 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.04.000568
99. Kim GH, Lee HL, Joo MK, et al. Efficacy and Safety of Rebamipide versus Its New Formulation, AD-203, in Patients with Erosive Gastritis: A Randomized, Double-Blind, Active Control, Noninferiority, Multicenter, Phase 3 Study. *Gut Liver*. 2021;15(6):841-50. DOI:10.5009/gnl20338
100. Liu J, Xiong Z, Geng X, Cui M. Rebamipide with Proton Pump Inhibitors (PPIs) versus PPIs Alone for the Treatment of Endoscopic Submucosal Dissection-Induced Ulcers: A Meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2020;2020:7196782. DOI:10.1155/2020/7196782
101. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Tsarkov P, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49-70 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
102. Zhang S, Qing Q, Bai Y, et al. Rebamipide helps defend against non-steroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(7):1991-2000. DOI:10.1007/s10620-013-2606-0
103. Makiyama K, Takeshima F, Hamamoto T. Efficacy of rebamipide enemas in active distal ulcerative colitis and proctitis: a prospective study report. *Dig Dis Sci*. 2005;50(12):2323-9. DOI:10.1007/s10620-005-3055-1
104. Honcharuk LM, Fediv OI, Hresko SO, et al. Analysis of long-term results of pathogenetic treatment of Helicobacter pylori-associated gastroduodenopathies induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis. *J Med Life*. 2021;14(2):176-80. DOI:10.25122/jml-2020-0176
105. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. DOI:10.3390/jcm8091498
106. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after Helicobacter pylori eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:865146. DOI:10.1155/2015/865146
107. Lawrance IC. Novel topical therapies for distal colitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2010;1(5):87-93. DOI:10.4292/wjgpt.v1.i5.87
108. Min DS. A Potential Efficacy of Rebamipide as Anti-gastric Cancer Drug. *J Life Sci*. 2016;26(10):1214-7. DOI:10.5352/JLS.2016.26.10.1214
109. Tanigawa T, Pai R, Arakawa T, Tarnawski A.S. Rebamipide Inhibits Gastric Cancer Cell Growth. *Dig Dis Sci*. 2007;52(1):240-7. DOI:10.1007/s10620-006-9226-x

110. Seo GH, Lee H. Chemopreventive Effect of Rebamipide against Gastric Cancer in Patients who undergo Endoscopic Resection for Early Gastric Neoplasms: A Nationwide Claims Study. *Digestion*. 2019;100(4):221-8. DOI:10.1159/000495288
111. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(04):365-88. DOI:10.1055/a-0859-1883
112. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошчичин В.Л., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2630 [Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2630
113. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Алексанян Л.А., и др. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2601 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Aleksanyan LA, et al. Novel coronavirus infection SARS-CoV-2 in elderly and senile patients: prevention, diagnosis and treatment. Expert Position Paper of the Russian Association of Gerontology and Geriatrics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2601 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2601
114. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261-70. DOI:10.1586/egh.10.25
115. Toshikazu Y. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities Expert Rev. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261-70. DOI:10.1586 / egh.10.25
116. Seo GH, Lee H. Chemopreventive Effect of Rebamipide against Gastric Cancer in Patients who undergo Endoscopic Resection for Early Gastric Neoplasms: A Nationwide Claims Study. *Digestion*. 2019;100(4):221-8. DOI:10.1159/000495288

Статья поступила в редакцию/The article received: 08.04.2022



OMNIDOCTOR.RU



Исследование микроциркуляции и тканевого метаболизма в качестве ранних диагностических критериев риска развития диабетической стопы

А.М. Мкртумян^{1,2}, Л.А. Звенигородская¹, М.В. Шинкин^{✉1}

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить состояние микроциркуляции и тканевого метаболизма в нижних конечностях у больных сахарным диабетом 2-го типа методами лазерной доплеровской флоуметрии и лазерной флуоресцентной спектроскопии с проведением провокационных проб (тепловой и холодной).

Материалы и методы. Обследованы 30 пациентов. Больные разделены на 3 группы в зависимости от проводимой сахароснижающей терапии (метформин, эмпаглифлозин, дапаглифлозин). Группу сравнения составляли 12 волонтеров, не имевших нарушений углеводного обмена.

Результаты. Выявлено: показатель гликированного гемоглобина достоверно снизился во всех 3 группах; значительной динамики в состоянии микроциркуляторного русла не наблюдалось ни в одной из 3 групп; во всех группах отмечалось улучшение показателей тканевого метаболизма, однако и в данном случае значительной динамики не наблюдалось ни в одной из 3 групп, что свидетельствует о необходимости проведения провокационных проб.

Заключение. Проведение нагрузочных проб позволяет выявить адаптивные возможности тканей (тепловая проба) и скрытые нарушения тканевого метаболизма (холодовая проба).

Ключевые слова: сахарный диабет, никотинамидадениндинуклеотид, флавинадениндинуклеотид, тканевой метаболизм, микроциркуляция, диабетическая стопа

Для цитирования: Мкртумян А.М., Звенигородская Л.А., Шинкин М.В. Исследование микроциркуляции и тканевого метаболизма в качестве ранних диагностических критериев риска развития диабетической стопы. Терапевтический архив. 2022;94(8):957–962. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201789

ORIGINAL ARTICLE

The study of microcirculation and tissue metabolism as early diagnostic criteria for the risk of diabetic foot development

Ashot M. Mkrtumyan^{1,2}, Larissa A. Zvenigorodskaya¹, Mikhail V. Shinkin^{✉1}

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the state of the microvasculature, tissue metabolism and its reserve capabilities for the purpose of early intervention for the prevention of diabetic foot syndrome.

Materials and methods. Thirty patients were examined. The patients were divided into three groups depending on the hypoglycemic therapy (metformin, empagliflozin, dapagliflozin). The comparison group consisted of 12 volunteers who did not have carbohydrate metabolism disorders.

Results. It was found: the HbA_{1c} indicator significantly decreased in all three groups; significant dynamics in the state of the microvasculature was not observed in any of the three groups; in all groups, there was an improvement in tissue metabolism, however, in this case, no significant dynamics were observed in any of the 3 groups, which indicates the need for provocative tests.

Conclusion. For this purpose, the authors recommend the method of combined use of laser Doppler flowmetry and laser fluorescence spectroscopy. This technique allows diagnosing the state of the microvasculature and tissue metabolism and its reserve capabilities, using thermal and cold tests.

Keywords: diabetes mellitus, nicotinamide adenine dinucleotide, flavin adenine dinucleotide, tissue metabolism, microcirculation, diabetic foot

For citation: Mkrtumyan AM, Zvenigorodskaya LA, Shinkin MV. The study of microcirculation and tissue metabolism as early diagnostic criteria for the risk of diabetic foot development. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(8):957–962. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201789

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Шинкин Михаил Викторович – науч. сотр. отд. эндокринных и метаболических заболеваний, врач-эндокринолог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел: +7(965)277-97-31; e-mail: m.shinkin@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-1548-1487

Мкртумян Ашот Мусаелович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. эндокринных и метаболических заболеваний ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», зав. каф. эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-1316-5245

Звенигородская Лариса Арсентьевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. эндокринных и метаболических заболеваний ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-6469-1259

✉ Mikhail V. Shinkin. E-mail: m.shinkin@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-1548-1487

Ashot M. Mkrtumyan. ORCID: 0000-0003-1316-5245

Larissa A. Zvenigorodskaya. ORCID: 0000-0001-6469-1259

Введение

По последним данным, на 1 января 2022 г. у 537 млн человек в мире в возрасте от 20 до 79 лет выявлен сахарный диабет (СД). Данное число говорит о том, что каждый 10-й человек на планете живет с СД. Несмотря на новые препараты в терапии СД, до сих пор не решены многие проблемы, связанные с достижением оптимального метаболического контроля и предотвращением осложнений СД [1, 2].

Большинство осложнений СД неразрывно связано с нарушениями функций микро- и макроциркуляторного русла [3–5].

Одним из наиболее тяжелых осложнений при СД является синдром диабетической стопы (СДС) [6]. Стоит заметить, что распространенность СДС в Российской Федерации в 2016 г. составила при СД 1-го типа – 4,7% (473,6 на 10 тыс. взрослого населения), при СД 2-го типа (СД 2) – 1,9% (194,8 на 10 тыс. взрослого населения) [7].

Согласно масштабному исследованию, проведенному в 2018 г., в РФ отмечается повышение количества ампутаций нижних конечностей при СД [8, 9].

Система микроциркуляции – одна из важных систем, по состоянию которой можно выявлять болезни на ранних стадиях [10].

Мониторирование микроциркуляторной функции в клинике ограничено как из-за небольшого числа безопасных методов, так и из-за сложности интерпретации данных [10].

В отличие от других методов лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и лазерная флуоресцентная спектроскопия (ЛФС) являются безопасным способом оценки микроциркуляторной функции нижних конечностей и тканевого метаболизма, способным проводить оценку рисков развития СДС до первых клинических проявлений. С помощью ЛДФ можно исследовать такие звенья гемомикроциркуляторного русла, как артериолы, терминальные артериолы, капилляры, посткапиллярные вены, вены и артериоло-венулярные анастомозы [11, 12].

Метод ЛДФ не имеет ограничений в выборе тестируемой области, поскольку световой зонд может быть установлен практически на любой участок кожи. Согласно литературным данным исследование кожной микроциркуляции приобрело повышенный интерес в поиске потенциального развития язв кожи, а также для прогнозирования распространенности сердечно-сосудистых событий и эндотелиальной дисфункции [13–18].

ЛДФ – распространенный метод оценки и количественного определения перфузии крови в исследовательской сфере [19]. Этот метод также используется в клинической практике для измерения давления на пальцах стопы [20].

Для оценки состояния микроциркуляции крови применяются следующие характеристики перфузии ткани кровью:

M – средняя величина потока крови, в относительных перфузионных единицах, характеризует среднюю перфузию;

σ – среднее колебание перфузии крови в результате изменения сосудистого тонуса в микроциркуляторном русле, в перфузионных единицах;

K_v – коэффициент вариации, характеризует зависимость изменения сосудистого тонуса от среднего значения кровотока.

Последний показатель рассчитывается по следующей формуле:

$$K_v = \sigma : M \times 100\%.$$

Динамику коферментов энергетического метаболизма – флавинадениндинуклеотида (ФАД) и никотинамид-адениндинуклеотида (НАДН) – и нарушение окислительного метаболизма можно исследовать с помощью ЛФС [21].

Показатель окислительного метаболизма (ПОМ) рассчитывается по формуле: $ПОМ = M_{\text{внутр.}} : (АНАДН + АФАД)$ [22].

Резерв окислительного метаболизма определяется при проведении температурной пробы. Резервы окислительного метаболизма при нагреве области исследования до 35°C [PM(+)] и охлаждении до 10°C [PM(-)] определяются по следующим формулам:

$$PM(+) = (1 - (ПОМ(35) - ПОМ_{\text{исх.}})) : ПОМ_{\text{исх.}} \times 100\%;$$

$$PM(-) = (1 - (ПОМ(10) - ПОМ_{\text{исх.}})) : ПОМ_{\text{исх.}} \times 100\%,$$

где ПОМ_{исх.} – ПОМ в исходном состоянии области исследования,

ПОМ(35) – ПОМ при нагреве области исследования до 35°C,

ПОМ(10) – ПОМ при охлаждении области исследования до 10°C.

Амплитуда коферментов рассчитывается по формулам:

$$АНАДН = AfНАДН : Ai385;$$

$$АФАД = AfФАД : Ai450,$$

где Af – максимум в линии флуоресценции,

Ai – максимум в линии обратного рассеяния.

Целью исследования являлась оценка состояния микроциркуляции и тканевого метаболизма в нижних конечностях больных СД 2 методами ЛДФ и ЛФС с определением резерва и резервных механизмов метаболизма в зависимости от антидиабетической терапии.

Материалы и методы

Обследованы 30 пациентов, в том числе 10 женщин и 20 мужчин, средний возраст которых составил 60,7 года (+13,3 года; -7,7 года; от 53 до 74 лет). Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) пациентов не превышал 10,7%.

В соответствии с поставленной целью включенные в исследование больные разделены на 3 группы в зависимости от проводимой сахароснижающей терапии (метформин, эмпаглифлозин, дапаглифлозин).

Группы сопоставимы по полу, возрасту, наличию сопутствующих заболеваний, длительности заболевания, уровню HbA_{1c} , проводимой сахароснижающей и метаболической терапии.

Группу сравнения составляли 12 волонтеров, не имевших нарушений углеводного обмена, нарушений магистрального кровотока сосудов нижних конечностей, тяжелых соматических заболеваний, стенозирующего атеросклероза нижних конечностей, беременности.

При рассмотрении сопутствующей патологии ни одно из заболеваний не являлось противопоказанием к проведению исследования микроциркуляции и тканевого метаболизма на нижних конечностях.

В исследование не включались следующие группы пациентов: больные с нарушением магистрального кровотока сосудов нижних конечностей, со стенозирующим атеросклерозом нижних конечностей, в возрасте менее 18 лет и старше 80 лет, с тяжелыми соматическими заболеваниями, с онкологическим процессом, с тиреотоксикозом, беременные женщины с любым сроком беременности, больные с обострением хирургической патологии, с наличием СДС.

Среди критериев исключения из исследования учитывались следующие состояния: развитие нарушений магистрального кровотока сосудов нижних конечностей, развитие стенозирующего атеросклероза нижних конечностей, прогрессирование соматического заболевания, развитие онкологического процесса, манифестация тиреотоксикоза, обострение хирургической патологии, состоя-

Таблица 1. Показатели окислительного метаболизма, резервов метаболизма (РМ+ и РМ-) и перфузии крови (микроциркуляции) подошвенной области большого пальца ноги контрольной группы

Table 1. Indicators of oxidative metabolism, metabolic reserves (RM+ and RM-) and blood perfusion (microcirculation) of the plantar region of the big toe of the control group

МК, перфузионные единицы	ПОМ, относительные единицы	РМ+, %	РМ-, %
10,2÷15,4	8,0–12,0	25–90	-25–90

Примечание. Здесь и далее на рис. 4, в табл. 3: МК – микроциркуляция.

Таблица 2. Этапы исследования

Table 2. Research stages

№	Наименование этапа	Длительность, мин
1	Фиксация зонда «ЛАЗМА-Д» с пробником «ЛАЗМА-ТЕСТ» на подушечке большого пальца стопы Регистрация исходной температуры исследуемой области на панели «ЛАЗМА-ТЕСТ» в окне программы Регистрация записи кровотока и лимфотока, амплитуды флуоресценции НАДН в течение 0–4 мин (УФ) и амплитуды флуоресценции ФАД в течение 4–8 мин (Син)	8
2	Охлаждение области исследования до 10°C. Контроль охлаждения по данным на панели «ЛАЗМА-ТЕСТ»	
3	Регистрация записи кровотока и лимфотока при 10°C, спектров флуоресценции НАДН в течение 0–30 с (УФ) и ФАД в течение 30–60 с (Син)	4
4	Нагрев области исследований до 35°C. Контроль нагрева по данным на панели «ЛАЗМА-ТЕСТ»	
5	Регистрация кровотока и лимфотока при 35°C, спектров флуоресценции НАДН в течение 0–2 мин (УФ) и ФАД в течение 2–4 мин (Син)	4

Примечание. УФ – ультрафиолетовое излучение, Син – синий лазер.

ния иммуносупрессии, алкоголизм, наркомания, а также тяжелые необратимые органические недостаточности.

На этапе перед включением в исследование с потенциальными участниками проводились тщательные собеседования о правилах проведения процедуры и технике безопасности как необходимых инструментах для корректного учета получаемых данных.

Поводом для исключения из исследования стал также отказ пациента от участия на любом из этапов.

Исследуемые больные при поступлении в стационар проходили стандартное физикальное обследование, проводились лабораторные и инструментальные обследования, соответствующие профилю эндокринологии по СД в стандартах по оказанию помощи, утвержденных Минздравом России.

С целью оценки динамического контроля компенсации СД пациентам, проходившим повторное исследование ми-

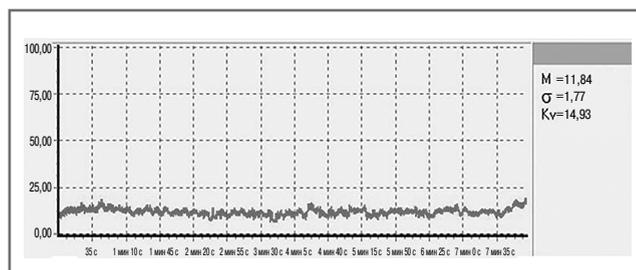


Рис. 1. Нормальный уровень микроциркуляции.

Примечание. По оси у – М в перфузионных единицах, по оси х – время в с.

Fig. 1. Normal level of microcirculation.

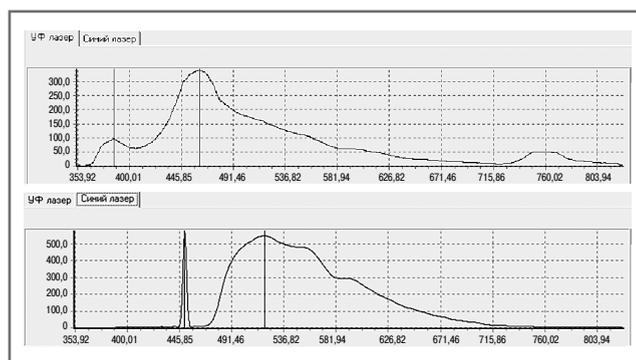


Рис. 2. Пример графического изображения амплитуды флуоресценции НАДН (верхний график) и флуоресценции ФАД (нижний график).

Fig. 2. An example of a graphical representation of the fluorescence amplitude of nicotinamide adenine dinucleotide (upper graph) and flavin adenine dinucleotide fluorescence (lower graph).

кроциркуляции тканевого метаболизма с помощью сочетанного метода использования ЛДФ и ЛФС, проводилось повторное исследование уровня HbA_{1c} через 3 мес.

Статистическая обработка проводилась с помощью T-критерия Фишера. Кроме того, использовалась модифицированная статистическая обработка t-критерия Уэлча. Он является модификацией t-критерия Стьюдента, назван в честь британского статистика Бернарда Льюиса Уэлча [23]. Данная методика является более надежной для оценки и интерпретации процессов, характеризующихся многомерностью. Эта методика позволяет вывести за рамки интерпретации казуистически измененные показатели и, кроме того, применяется для групп с малой выборкой.

В табл. 1 приведены нормы показателей микроциркуляции, ПОМ и резервов метаболизма при нагревании (РМ+) и охлаждении (РМ-) у контрольной группы.

Исследование проводилось на подошвенной части большого пальца стопы, с предварительной обработкой спиртовым раствором поверхности пальца. В табл. 2 представлены этапы исследования.

Для реализации сочетанного применения методов ЛДФ и ЛФС использовался аппарат лазерный диагностический «ЛАЗМА СТ» (регистрационное удостоверение Росздравнадзора №РЗН 2017/5844 от 08 июня 2017 г.).

На рис. 1 представлен пример изменения микроциркуляции.

На рис. 2 представлены примеры оценки коферментов НАДН и ФАД с помощью ЛФС.

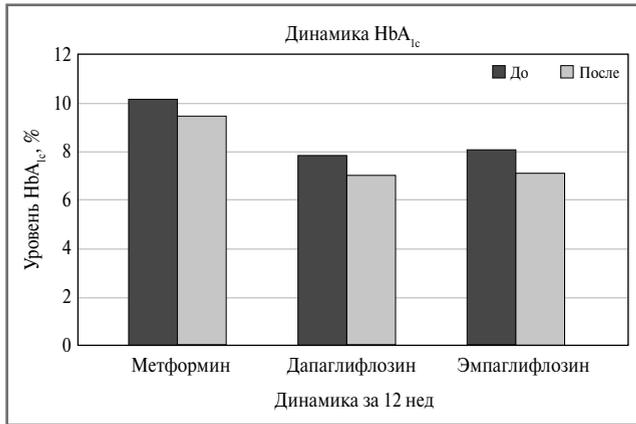
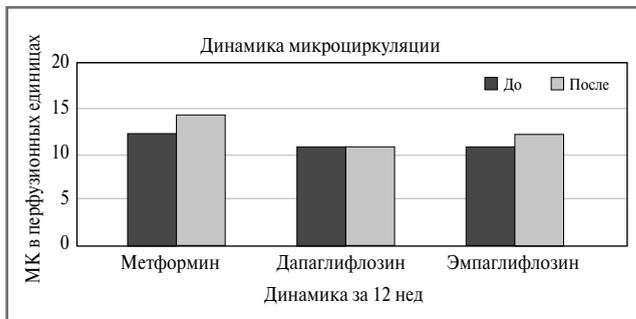
Рис. 3. Динамика HbA_{1c} в группах исследования.Fig. 3. Dynamics of HbA_{1c} in study groups.

Рис. 4. Динамика микроциркуляции в группах исследования.

Fig. 4. Dynamics of microcirculation in study groups.

Показатели HbA_{1c}, микроциркуляции, тканевого метаболизма и состояния резерва метаболизма у пациентов с СД 2 на терапии метформин и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера-2 представлены в табл. 3.

Показатель HbA_{1c} достоверно снизился во всех 3 группах ($p < 0,01$); рис. 3.

Значительной динамики в состоянии микроциркуляторного русла не наблюдалось ни в одной из 3 групп ($p > 0,05$); рис. 4.

На первый взгляд отмечалась выраженная положительная динамика РМ+ в группах дапаглифлозина и эмпаглифлозина, однако при статистической обработке не получено достоверности ($p > 0,05$).

Динамики изменения резерва метаболизма при проведении холодной пробы (РМ-) не выявлено ($p > 0,05$), что указывает на скрытые нарушения тканевого метаболизма (рис. 5).

Во всех 3 группах отмечалось улучшение показателей тканевого метаболизма (ПОМ), однако и в данном случае значительной динамики не наблюдалось ни в одной из 3 групп ($p > 0,05$); рис. 6, что свидетельствует о необходимости проведения провокационных проб с охлаждением (РМ-) и нагреванием (РМ+). Проведение нагрузочных проб позволяет выявить адаптивные возможности тканей (тепловая проба) и скрытые нарушения тканевого метаболизма (холодовая проба).

Таким образом, метод ЛДФ и ЛФС позволил оценить состояние системной микроциркуляции и тканевого метаболизма, а также выявить скрытые резервные возможности тканевого метаболизма у больных СД 2 на различных антидиабетических препаратах (метформин, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2). Изменения показателей микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма

Таблица 3. Динамика состояния микроциркуляторно-тканевой системы у пациентов в различных группах до и после назначенной терапии
Table 3. Dynamics of the state of the microcirculatory tissue system in patients in different groups before and after the prescribed therapy

Группы	HbA _{1c} %		P	МК, перфузионные единицы		P	РМ+, %		P	РМ-, %		P	ПОМ, относительные единицы		P
	до	после		до	после		до	после		до	после		до	после	
Метформин (n=10)	10,66 (±2,02)	9,95 (±1,71)	<0,01*	13,46 (±4,7)	15,57 (±6,8925)	>0,05	151,77*** (±212,19)	70,3*** (±20,76)	>0,05	-110,27 (±117,76)	-110,94 (±58,41)	>0,05	1,847 (±1,97)	2,384 (±1,43)	>0,05
Дапаглифлозин (n=10)	8,34 (±0,55)	7,49 (±1,09)	<0,01*	12,02 (±5,5)	12,1 (±5,9456)	>0,05	172,9*** (±213,10)	107,05*** (±91,15)	>0,05	-40,96 (±13,06)	-42,57 (±22,71)	>0,05	1,31 (±1,02)	1,39 (±0,8)	>0,05
Эмпаглифлозин (n=10)	8,5 (±0,87)	7,61 (±0,89)	<0,05**	12,0 (±4,16)	13,34 (±5,4758)	>0,05	115,87 (±87,01)	97,69 (±84,74)	>0,05	-59,12 (±58,48)	-46,81 (±22,65)	>0,05	1,23 (±1,01)	2,2 (±2,26)	>0,05

* $p < 0,01$ – высокая достоверность; ** $p < 0,05$ – достаточная точность; *** $p > 0,05$ – не достоверно. В данной группе пациентов на первый взгляд выраженная положительная динамика связана с тем, что у 3 пациентов наблюдалась положительная динамика в виде следующих изменений РМ+ (снижение с 719 до 78%; с 192,79 до 69%; с 216 до 54,9%). У остальных 7 пациентов динамика в показателе РМ+ не наблюдалась, **** $p > 0,05$ – не достоверно. В данной группе пациентов также на первый взгляд выраженная положительная динамика связана с показателями РМ+ у 3 пациентов (снижение с 389,19 до 141,5%; с 599 до 68%; с 359,33 до 56%). У остальных 7 пациентов в исследуемой группе динамики изменений РМ+ не наблюдалось.

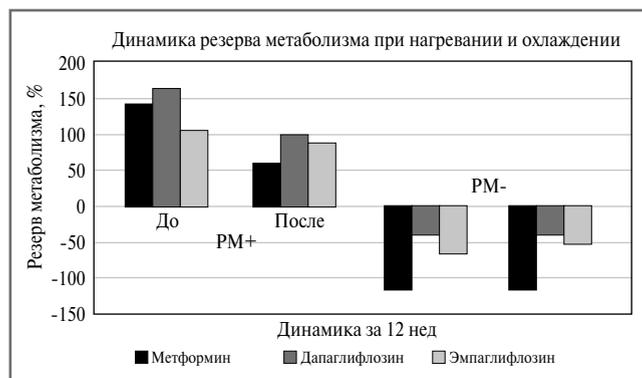


Рис. 5. Динамика резерва метаболизма при нагревании (PM+) и при охлаждении (PM-) в группах исследования.

Fig. 5. Dynamics of the metabolic reserve during heating (RM+) and during cooling (RM-) in the study groups.

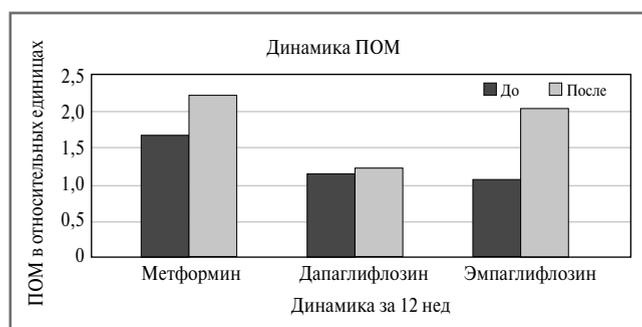


Рис. 6. Динамика ПОМ в группах исследования.

Fig. 6. Dynamics of the indicator of oxidative metabolism in the study groups.

не параллельны и, соответственно, могут быть разнонаправленными. Так, у больных с нормальными показателями микроциркуляции проведение холодной пробы дает важную диагностическую информацию о скрытых нарушениях тканевого метаболизма, которые не определяются другими методами. В связи со своевременной полученной информацией эта проба позволяет вовремя предотвратить нарушения тканевого метаболизма и микроциркуляции.

Проведение тепловой пробы позволяет выявить скрытые резервные возможности тканевого метаболизма и микроциркуляции даже у тех больных, у которых обычные методы диагностики не позволяют определить адаптационные возможности микроциркуляции и тканевого метаболизма.

Как и ожидалось, у пациентов 3 групп, получавших сахароснижающую терапию, отмечалось достоверное снижение HbA_{1c} по сравнению с исходными показателями. Однако со

стороны микроциркуляции в этих группах отсутствовала положительная динамика ($p>0,05$), хотя исходные данные в основном находились в пределах нормы и лишь в одной группе заходили незначительно за границу нормальных значений. Отсутствие положительной динамики со стороны микроциркуляции, вероятнее всего, обусловлено необходимостью компенсировать скрытые нарушения тканевого метаболизма.

Отсутствие улучшения показателей PM+ свидетельствует о снижении адаптивных возможностей тканей у больных СД 2, а отсутствие динамики со стороны резерва метаболизма (PM-) при проведении холодной пробы указывает на наличие скрытых нарушений тканевого метаболизма.

В результате проведенных проб мы можем наблюдать, что ни в одной из 3 групп пациентов не отмечалось улучшений ПОМ до нормы. Снижение перфузии и показателей окислительного метаболизма при холодной пробе свидетельствует о начальных нарушениях тканевого метаболизма, которые в дальнейшем способствуют значимым нарушениям микроциркуляции. Данная провокационная проба позволяет выявить ранние диагностические нарушения при сохраненном кровотоке.

Заключение

Данная методика позволяет вовремя отреагировать на незначительные изменения состояния тканей нижних конечностей, которые невозможно заметить при физикальном обследовании.

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

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

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

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

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

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

Список сокращений

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия
ЛФС – лазерная флуоресцентная спектроскопия
НАДН – никотинамидадениндинуклеотид
ПОМ – показатель окислительного метаболизма
СД – сахарный диабет

СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СДС – синдром диабетической стопы
ФАД – флавинадениндинуклеотид
 HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas. 10th ed., 2021.
2. Hanefeld M, Monnier L, Schnell O, Owens D. Early Treatment with Basal Insulin Glargine in People with Type 2 Diabetes: Lessons from ORIGIn and Other Cardiovascular Trials. *Diabetes Ther.* 2016;7(2):187-201. DOI:10.1007/s13300-016-0153-3
3. Светлова О.В., Гурьева И.В. Новый уровень технологий – новый уровень самоконтроля в управлении сахарным диабетом. *Медицинский Совет.* 2015;(7):48-50 [Svetlova OV, Guryeva IV. A new level of technology is a new level of self-control in the management of diabetes. *Medical Council.* 2015;(7):48-50 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2015-7-48-50

4. Svetlova OV, Gurieva IV. Basic principles of diagnosis and treatment of diabetic autonomic neuropathy. *Doktor. Ru.* 2013;1(79):94-100.
5. Гурьева И.В., Светлова О.В. Возможности метаболической терапии при лечении микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета: роль таурина. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2019;8(2):42-9 [Gurieva IV, Svetlova OV. Possibilities of metabolic therapy in the treatment of micro- and macrovascular complications of diabetes mellitus: the role of taurine. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye.* 2019;8(2):42-9 (in Russian)]. DOI:10.24411/2304-9529-2019-12005
6. Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Егорова Д.Н., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы. Раны и раневые инфекции. *Журнал имени профессора Б.М. Костюченко.* 2015;2(3):63-83 [Galstyan GR, Tokmakova AYU, Egorova DN, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome. Wounds and wound infections. *The prof. V.M. Kostyuchenok Journal.* 2015;2(3):63-83 (in Russian)]. DOI:10.17650/2408-9613-2015-2-3
7. Бардюгов П.С., Паршиков М.В., Галстян Г.Р., Ярыгин Н.В. Показание к различным вариантам ортопедической коррекции деформаций стопы при диабетической нейроостеоартропатии. *Сахарный диабет.* 2020;23(4):374-85 [Bardiugov PS, Parshikov MV, Galstyan GR, Yarygin NV. Indications for various options of foot deformities orthopedic correction in diabetic neuroosteoarthropathy. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(4):374-85 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12271
8. Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б. Особенности заживления ран у больных с синдромом диабетической стопы. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2018;7(4):42-7 [Komelyagina EYu, Antsiferov MB. Wound healing in diabetic foot patients. *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2018;7(4):42-7 (in Russian)]. DOI:10.24411/2304-9529-2018-14005
9. Галстян Г.Р., Викулова О.К., Исаков М.А., и др. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет.* 2018;21(3):170-7 [Galstyan GR, Vikulova OK, Isakov MA, et al. Trends in the epidemiology of diabetic foot and lower limb amputations in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes Mellitus.* 2018;21(3):170-7 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM9688
10. Поленов С.А. Основы микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2008;7(1):5-19 [Polenov SA. Fundamentals of microcirculation. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2008;7(1):5-19 (in Russian)].
11. Klonizakis M, Manning G, Lingam K, et al. Effects of diabetes on the cutaneous microcirculation of the feet in patients with intermittent claudication. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015;61(3):439-44.
12. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Руководство для врачей. Изд. 2-е. М.: Ленанд, 2016 [Krupatkin AI, Sidorov VV. *Funktsional'naia diagnostika sostoianiia mikrotsirkulatorno-tkanevykh sistem.* Rukovodstvo dlia vrachei. Izd. 2-e. Moscow: Lenand, 2016 (in Russian)].
13. Kvernedo K, Starxrud LE, Salerud EG. Assessment of human muscle blood perfusion with single fiber laser-Doppler flowmetry. *Microvascular Research.* 1991;57:298-309.
14. Van Der Heijden DJ, van Leeuwen MA, Janssens GN, et al. Body mass index is associated with microvascular endothelial dysfunction in patients with treated metabolic risk factors and suspected coronary artery disease. *J Am Heart Assoc.* 2017. DOI:10.1161/JAHA.117.006082
15. Raposio E, Bertozzi N, Moretti R, et al. Laser Doppler Flowmetry and Trans cutaneous Oximetry in Chronic Skin Ulcers: A Comparative Evaluation. *Clinical Trial Wounds.* 2017;29(7):190-5.
16. Ishii T, Takabe S, Yanagawa Y, et al. Laser Doppler blood flowmeter as a useful instrument for the early detection of lower extremity peripheral arterial disease in hemodialysis patients: an observational study. *BMC Nephrol.* 2019;20:470. DOI:10.1186/s12882-019-1653-y
17. Rothenberger J, Krauss S, Held M, et al. A quantitative analysis of microcirculation in sore-prone pressure areas on conventional and pressure relief hospital mattresses using laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry. *J Tissue Viability.* 2014;23(4):129-36. DOI:10.1016/j.jtv.2014.05.001
18. Nakagami G, Sari Y, Nagase T, et al. Evaluation of the usefulness of skin blood flow measurements by laser speckle flowgraphy in pressure-induced ischemic wounds in rats. *Ann Plast Surg.* 2010;64(3):351-4. DOI:10.1097/SAP.0b013e3181a73078
19. Corrêa MJU, Perazzo SF, Andrade LEC, et al. Quantification of basal digital blood flow and after cold stimulus by laser Doppler imaging in patients with systemic sclerosis. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50:128-40.
20. Høyer C, Sandermann J, Paludan JPD, et al. Diagnostic accuracy of laser Doppler flowmetry versus strain gauge plethysmography for segmental pressure measurement. *J Vasc Surg.* 2013;58:1563-70. DOI:10.1016/j.jvs.2013.06.057
21. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. Под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. М.: Ленанд, 2020 [Funktsional'naia diagnostika sostoianiia mikrotsirkulatorno-tkanevykh sistem: kolebaniia, informatsiia, nelineinos'. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. AI Krupatkina, VV Sidorova. Moscow: Lenand, 2020 (in Russian)].
22. Сидоров В.В., Рыбаков Ю.А., Гукасов В.М. Диагностический подход для оценки состояния микроциркуляторно-тканевой системы с использованием лазерных технологий и температурной функциональной пробы. *Иноватика и экспертиза.* 2018;1(22):135-41 [Sidorov VV, Rybakov YuA, Gukasov VM. Diagnostic approach for assessing the state of the microcirculatory-tissue system using laser technologies and temperature functional testing. *Innovatika i ekspertiza.* 2018;1(22):135-41 (in Russian)].
23. Welch BL. The Generalization of 'Student's' Problem when Several Different Population Variances are Involved. *Biometrika.* 1947;34(1/2):28-35.

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.04.2022



OMNIDOCTOR.RU



Состав микробиоты ротоглотки у пациентов с пневмонией различной степени тяжести, вызванной вирусом SARS-CoV-2

Е.В. Старикова¹, Ю.С. Галеева^{✉1}, Д.Н. Андреев², Ф.С. Соколов², Д.Е. Федоров¹, А.И. Манолов¹, А.В. Павленко¹, К.М. Климина³, В.А. Веселовский³, А.В. Заборовский², В.В. Евдокимов², Н.Г. Андреев², М.К. Девкота², А.К. Фоменко², В.А. Харьковский², П.О. Асадулин², С.А. Кучер², А.С. Черёмушкина², О.О. Янушевич², И.В. Маев², Н.И. Крихели², О.В. Левченко², Е.Н. Ильина¹, В.М. Говорун¹

¹ФБУН «Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Выявить особенности таксономического состава микробиоты ротоглотки пациентов с COVID-19 с различной степенью тяжести заболевания.

Материалы и методы. Исследуемая группа пациентов включала в себя 156 пациентов, госпитализированных с подтвержденным диагнозом COVID-19 в клинический медицинский центр ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» в период с апреля по июнь 2021 г., из них 77 пациентов – с легкой формой пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ) – КТ-1 и 79 пациентов с умеренной и среднетяжелой формой пневмонии (КТ-2 и КТ-3). Отбор мазков из ротоглотки осуществляли при поступлении пациента в стационар. Из образцов выделяли тотальную ДНК, затем производили амплификацию V3–V4 регионов гена *16s* рПНК с последующим секвенированием на приборе Illumina HiSeq 2500. Для получения вариантов ампликонных последовательностей (ASV) использовался алгоритм DADA2.

Результаты. При сравнении микробного состава ротоглотки пациентов с различной формой пневмонии обнаружены ASV, ассоциированные с развитием как легкой, так и тяжелой форм пневмонии вне лечения в стационаре. Исходя из полученных результатов можно заключить, что ASV, ассоциированные с меньшей степенью поражения легких, в основном относятся к классу грамтрицательных фирмикут (Negativicutes), к различным классам протеобактерий, а также к порядку *Fusobacteria*. В свою очередь ASV, ассоциированные с большей степенью поражения легких, относятся преимущественно к грамположительным фирмикутам классов *Bacilli* и *Clostridia*. При нахождении в стационаре пациенты с тяжелой формой пневмонии достоверно чаще демонстрировали отрицательную динамику на фоне проводимых терапевтических мероприятий.

Заключение. Различия в таксономическом составе микробиоты ротоглотки, наблюдающиеся у пациентов с различной формой пневмонии, развившейся вне стационарного лечения на фоне COVID-19, могут быть связаны с предположительной барьерной функцией микробиоты ротоглотки, которая позволяет снизить риск нарастания титра вируса.

Ключевые слова: COVID-19, микробиота, метагеном, ротовая полость, SARS-CoV-2

Для цитирования: Старикова Е.В., Галеева Ю.С., Андреев Д.Н., Соколов Ф.С., Федоров Д.Е., Манолов А.И., Павленко А.В., Климина К.М., Веселовский В.А., Заборовский А.В., Евдокимов В.В., Андреев Н.Г., Девкота М.К., Фоменко А.К., Харьковский В.А., Асадулин П.О., Кучер С.А., Черёмушкина А.С., Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И., Левченко О.В., Ильина Е.Н., Говорун В.М. Состав микробиоты ротоглотки у пациентов с пневмонией различной степени тяжести, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Терапевтический архив. 2022;94(8):963–972. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201780

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Галеева Юлия Сергеевна** – мл. науч. сотр. ФБУН НИИ СБМ. E-mail: olgagaleeva546@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6304-4607

Старикова Елизавета Валентиновна – науч. сотр. ФБУН НИИ СБМ. ORCID: 0000-0001-6582-210X

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-4007-7112

Соколов Филипп Сергеевич – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, ст. лаборант каф. ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития» ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-2813-6498

Федоров Дмитрий Евгеньевич – мл. науч. сотр. ФБУН НИИ СБМ. ORCID: 0000-0001-8468-7011

Манолов Александр Иванович – науч. сотр. ФБУН НИИ СБМ. ORCID: 0000-0003-3912-429X

Павленко Александр Владимирович – науч. сотр. ФБУН НИИ СБМ. ORCID: 0000-0002-9549-0289

Климина Ксения Михайловна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ ФНКЦ ФХМ. ORCID: 0000-0002-5563-644X

Веселовский Владимир Александрович – мл. науч. сотр. ФГБУ ФНКЦ ФХМ. ORCID: 0000-0002-4336-9452

Заборовский Андрей Владимирович – д-р мед. наук, доц., зав. каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-7923-9916

Евдокимов Владимир Вячеславович – д-р мед. наук, проф., нач. управления науки ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-9281-579X

✉ **Julia S. Galeeva.** E-mail: olgagaleeva546@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6304-4607

Elizaveta V. Starikova. ORCID: 0000-0001-6582-210X

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

Philipp S. Sokolov. ORCID: 0000-0003-2813-6498

Dmitry E. Fedorov. ORCID: 0000-0001-8468-7011

Aleksander I. Manolov. ORCID: 0000-0003-3912-429X

Alexander V. Pavlenko. ORCID: 0000-0002-9549-0289

Ksenia M. Klimina. ORCID: 0000-0002-5563-644X

Vladimir A. Veselovsky. ORCID: 0000-0002-4336-9452

Andrew V. Zaborovsky. ORCID: 0000-0002-7923-9916

Vladimir V. Evdokimov. ORCID: 0000-0001-9281-579X

Composition of oropharyngeal microbiota in patients with COVID-19 of different pneumonia severity

Elizaveta V. Starikova¹, Julia S. Galeeva^{✉1}, Dmitry N. Andreev², Philipp S. Sokolov², Dmitry E. Fedorov¹, Aleksander I. Manolov¹, Alexander V. Pavlenko¹, Ksenia M. Klimina³, Vladimir A. Veselovsky³, Andrew V. Zaborovsky², Vladimir V. Evdokimov², Nikolai G. Andreev², Mikhail K. Devkota², Aleksei K. Fomenko², Vadim A. Khar'kovskii², Pavel O. Asadulin², Sergey A. Kucher², Aleksandra S. Cheremushkina², Oleg O. Yanushevich², Igor V. Maev², Natella I. Krikheli², Oleg V. Levchenko², Elena N. Ilina¹, Vadim M. Govorun¹

¹Research Institute of Systemic Biology and Medicine, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Federal Scientific and Clinical Center for Physical and Chemical Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To identify features of the taxonomic composition of the oropharyngeal microbiota of COVID-19 patients with different disease severity.

Materials and methods. The study group included 156 patients hospitalized with confirmed diagnosis of COVID-19 in the clinical medical center of Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry between April and June 2021. There were 77 patients with mild pneumonia according to CT (CT1) and 79 patients with moderate to severe pneumonia (CT2 and CT3). Oropharyngeal swabs were taken when the patient was admitted to the hospital. Total DNA was isolated from the samples, then V3–V4 regions of the 16S rRNA gene were amplified, followed by sequencing using Illumina HiSeq 2500 platform. DADA2 algorithm was used to obtain amplicon sequence variants (ASV).

Results. When comparing the microbial composition of the oropharynx of the patients with different forms of pneumonia, we have identified ASVs associated with the development of both mild and severe pneumonia outside hospital treatment. Based on the results obtained, ASVs associated with a lower degree of lung damage belong predominantly to the class of Gram-negative Firmicutes (Negativicutes), to various classes of *Proteobacteria*, as well as to the order *Fusobacteriia*. In turn, ASVs associated with a greater degree of lung damage belong predominantly to Gram-positive classes of Firmicutes – *Bacilli* and *Clostridia*. While being hospitalized, patients with severe pneumonia demonstrated negative disease dynamics during treatment significantly more often.

Conclusion. We have observed differences in the taxonomic composition of the oropharyngeal microbiota in patients with different forms of pneumonia developed outside hospital treatment against COVID-19. Such differences might be due to the presumed barrier function of the oropharyngeal microbiota, which reduces the risk of virus titer increase.

Keywords: COVID-19, microbiota, metagenome, oral cavity, SARS-CoV-2

For citation: Starikova EV, Galeeva JuS, Andreev DN, Sokolov PS, Fedorov DE, Manolov AI, Pavlenko AV, Klimina KM, Veselovsky VA, Zaborovsky AV, Evdokimov VV, Andreev NG, Devkota MK, Fomenko AK, Khar'kovskii VA, Asadulin PO, Kucher SA, Cheremushkina AS, Yanushevich OO, Maev IV, Krikheli NI, Levchenko OV, Ilina EN, Govorun VM. Composition of oropharyngeal microbiota in patients with COVID-19 of different pneumonia severity. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(8):963–972. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201780

Введение

Течение COVID-19 зачастую осложняют сопутствующие бактериальные инфекции, которые могут определять клинический исход. Часть вторичных инфекций вызывают микроорганизмы, попадающие в легкие из верхних дыхательных путей. Не меньшую роль играют бактерии ротовой полости: с током слюны они попадают в глотку, откуда при вдыхании могут попасть в нижние дыхательные пути. Известно, что микробиота полости рта является второй по

величине уровня α-разнообразия после микробиоты желудочно-кишечного тракта, включая более 700 видов бактерий, более 100 видов грибов и простейших [1]. Имеются сведения о влиянии состояния твердых тканей зубов и слизистой оболочки полости рта на частоту развития аспирационных пневмоний [2].

Особый интерес в свете анализа связи SARS-CoV-2 с бактериями верхних дыхательных путей и ротовой полости представляет ротоглотка, так как именно она чаще всего

Андреев Николай Германович – канд. мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-5136-0140

Девкота Михаил Кумарович – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, преподаватель каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-3736-4196

Фоменко Алексей Константинович – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, преподаватель каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-1794-7263

Харьковский Вадим Александрович – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-8659-3502

Асадулин Павел Олегович – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-5236-1770

Кучер Сергей Андреевич – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-7981-1786

Nikolai G. Andreev. ORCID: 0000-0002-5136-0140

Mikhail K. Devkota. ORCID: 0000-0002-3736-4196

Aleksei K. Fomenko. ORCID: 0000-0002-1794-7263

Vadim A. Khar'kovskii. ORCID: 0000-0001-8659-3502

Pavel O. Asadulin. ORCID: 0000-0001-5236-1770

Sergey A. Kucher. ORCID: 0000-0001-7981-1786

является входными воротами возбудителей респираторных инфекций, в том числе SARS-CoV-2 [3]. Предполагается, что состав микробиоты полости рта и ротоглотки может оказывать влияние на развитие и течение COVID-19, либо выступая в качестве барьера, тем или иным способом подавляя репликацию вируса, либо являясь источником вторичной бактериальной инфекции, что в свою очередь может влиять на тяжесть течения болезни и клинический исход.

В данном исследовании мы сравнили таксономический состав микробиоты ротоглотки пациентов с COVID-19 до получения ими специализированной терапии в условиях стационара и выявили таксоны, ассоциированные с различной формой пневмонии, развившейся на фоне основного заболевания. При этом учитывалось состояние твердых тканей зубов и слизистой оболочки полости рта пациента в качестве ковариатов, влияющих на конечный результат биоинформатического анализа.

Материалы и методы

Клиническая группа. В исследование включены 156 пациентов с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и клиническими проявлениями COVID-19, которые проходили лечение на базе многопрофильного клинического медицинского центра «Кусково» ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» в период с апреля по июнь 2021 г. Возраст пациентов составил от 20 до 82 лет, из них 68 пациентов мужского пола и 88 – женского пола. Госпитализированы 77 пациентов с поражением легких менее 25% по данным компьютерной томографии (КТ) – КТ-1, 66 – с поражением 35–50% (КТ-2) и 13 – с поражением 50–75% (КТ-3), при этом 53 человека нуждались в принудительной кислородотерапии (рис. 1).

Критерии включения в изучаемую группу:

- письменное согласие участника на участие в исследовании;
- подтвержденный тестом с помощью метода полимеразной цепной реакции диагноз COVID-19;
- возраст старше 18 лет.

Критерии исключения:

- тяжелое состояние с угрозой для жизни или противопоказания, препятствующие забору биоматериала;
- онкологические заболевания вне стадии ремиссии.

Также на основе опросников собраны данные о сопутствующих заболеваниях. Врач-стоматологом проведены

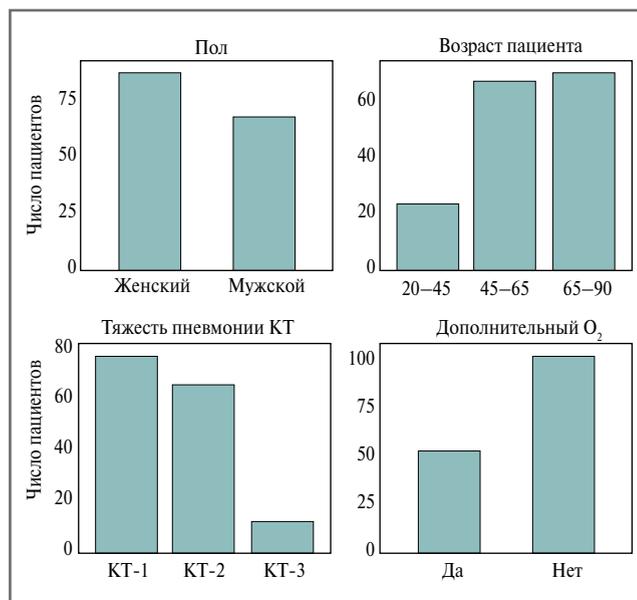


Рис. 1. Распределение числа пациентов с диагностированным COVID-19 по возрасту, полу, степени поражения легких (КТ) и потребности в дополнительной подаче кислорода.

Fig. 1. Distribution of the number of patients diagnosed with COVID-19 by age, gender, degree of lung injury (CT), and need for supplemental oxygen.

осмотры полости рта пациентов с заполнением индекса количественного показателя кариозных, пломбированных и удаленных зубов (КПУ) и папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) для оценки состояния твердых тканей зубов и слизистой оболочки полости рта. Также проводилась оценка гигиены пациентов с помощью индекса эффективности гигиены (РНР). Согласно данным опросникам 7 пациентов имели диагноз «хроническая обструктивная болезнь легких» (ХОБЛ), 30 – сахарный диабет, 23 – воспалительные заболевания кишечника и 98 – сердечно-сосудистые заболевания.

По стоматологическому статусу 63 пациента имели высокую резистентность эмали зубов к кариесу и здоровый

Черёмушкина Александра Сергеевна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-1089-4322

Янушевич Олег Олегович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор, зав. каф. пародонтологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-4293-8465

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6114-564X

Крихели Нателла Ильинична – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической стоматологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-8035-0638

Левченко Олег Валерьевич – д-р мед. наук, проф. каф. нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-0857-9398

Ильина Елена Николаевна – чл.-кор. РАН, проф. РАН, д-р биол. наук, гл. науч. сотр. ФБУН НИИ СБМ. ORCID: 0000-0003-0130-5079

Говорун Вадим Маркович – акад. РАН, д-р биол. наук, проф., врио дир. ФБУН НИИ СБМ. ORCID: 0000-0003-0837-8764

Aleksandra S. Cheremushkina. ORCID: 0000-0002-1089-4322

Oleg O. Yanushevich. ORCID: 0000-0002-4293-8465

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

Natella I. Krikheli. ORCID: 0000-0002-8035-0638

Oleg V. Levchenko. ORCID: 0000-0003-0857-9398

Elena N. Ilina. ORCID: 0000-0003-0130-5079

Vadim M. Govorun. ORCID: 0000-0003-0837-8764

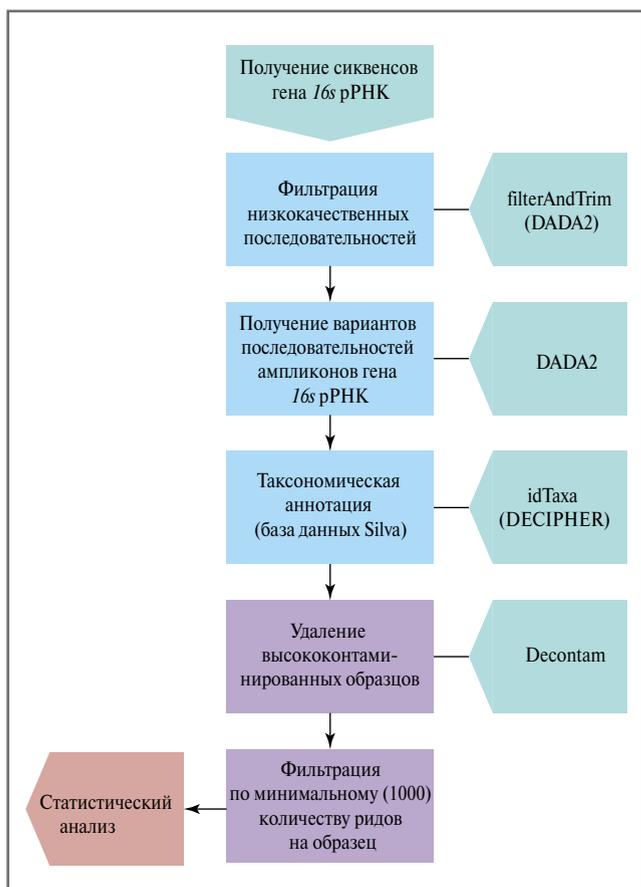


Рис. 2. Схема биоинформатической обработки последовательностей ампликонов гена *16s* рРНК образцов пациентов.

Fig. 2. Scheme of bioinformatics processing of *16s* rRNA gene amplicon sequences from patient samples.

пародонт, 93 имели множественные кариозные поражения зубов и заболевания пародонта. При измерении индекса РМА у 130 человек наблюдался гингивит легкой степени тяжести и у 26 – гингивит средней степени тяжести. Индексом КПУ измеряли интенсивность кариеса: 65 человек с высокой, 80 – со средней и 11 – с низкой интенсивностью кариеса. При оценке гигиены полости рта пациентов использовался индекс РНР, по результатам которого 54 пациента имели хороший индекс гигиены, 83 – средний и 19 – неудовлетворительный.

Кроме того, 78 пациентов принимали антибиотики в течение месяца до госпитализации.

Забор биоматериала осуществляли при помощи ватного тампона с пораженных участков ротоглотки – миндалин, не касаясь слизистой языка и полости рта. При необходимости биоматериал также забирали с дужек мягкого неба, небного язычка и задней стенки глотки. После забора образцов 2 зонда с ватным тампоном помещали в промаркированную криобирку объемом 1,8 мл и подвергали немедленной заморозке. Хранение биоматериала осуществляли при температуре -70°C .

Метагеномное секвенирование. Выделение тотальной ДНК проводили с помощью набора MagMAX DNA Multi-Sample Ultra 2.0 Kit (Roche) и автоматической выделительной станции KingFisher Flex. Подготовку библиотек и их секвенирование осуществляли в соответствии с прото-

колом 16S Metagenomic Sequencing Library preparation для MiSeq, Illumina.

Приготовление геномных библиотек проводили набором Tersus PCR kit (Evrogen, Россия), для амплификации переменного региона V3–V4 гена *16s* рРНК использовали праймеры 341F и 801R, для баркодирования образцов использовали уникальные комбинации индексирующих праймеров, являющихся аналогами праймеров из набора Nextera XT Index kit v2.

Процедуру секвенирования осуществляли с помощью инструмента HiSeq 2500 с использованием набора расходных материалов HiSeq Rapid SBS Kit v2 (500) (Illumina) согласно рекомендациям производителя.

Биоинформатическая обработка. Фильтрацию низкокачественных последовательностей проводили с помощью метода filterAndTrim из пакета DADA2. Для получения вариантов последовательностей ампликонов использовали пакет DADA2 [4].

Полученные последовательности ампликонов таксономически аннотировали методом idTaxa из пакета DECIPHER (версия 11.7) с использованием базы последовательностей рибосомальных РНК Silva (версия 138.1, nr99).

Для идентификации и удаления контаминантных последовательностей использовали пакет Decontam, использующий в качестве критерия обратную зависимость концентрации ДНК образца и представленности последовательностей [5]. Полная схема биоинформатической обработки представлена на рис. 2.

Статистический анализ представленностей последовательностей ампликонов выполняли на языке программирования R (версия 4.0.2).

Для расчета индекса β -разнообразия значения представленности вариантов последовательностей ампликонов (ASV, Amplicon Sequence Variant) нормализовали при помощи функции transform пакета microbiome (версия 1.10.0). Матрицу попарных расстояний рассчитывали по метрике Брея–Кертиса с помощью функции dist пакета phyloseq (версия 1.32.0).

Значение меры α -разнообразия рассчитывали как индекс Шеннона при помощи функции plot_richness пакета phyloseq (версия 1.32.0) [6].

Для определения достоверности попарного различия сообществ по составу микробиоты и вклада метаданных пациентов в данное различие использовали метод непараметрического дисперсионного анализа (функция adonis пакета vegan, версия 2.5-7) с оценкой значимости при 999 перестановках. Анализ дифференциальной представленности для групп сравнения (КТ-1 и КТ \geq 2) выполнен с использованием инструмента Deseq 2 (версия 1.28.1) [7].

Ввиду того, что между группами пациентов присутствовали различия по набору метаданных, статистический анализ проводили с учетом влияния данных факторов в качестве ковариат на состав микробиоты.

Для получения устойчивых, воспроизводимых результатов анализ проводили в 25 итерациях, в каждой из которых случайным образом выбирали 80% образцов. Полученные данные отфильтрованы в соответствии с выбранными нами пороговыми воспроизводимости: «строгим» (ASV, достоверные различия в представленности которых между группами воспроизводятся минимум 20 раз из 25) и «умеренным» (ASV, достоверные различия в представленности которых между группами воспроизводятся минимум 15 раз из 25). При проверке статистических гипотез минимальный уровень α составил 0,05 (по методу Бенджамини–Хохберга), а размер эффекта \log_2 foldchange – 1.5.

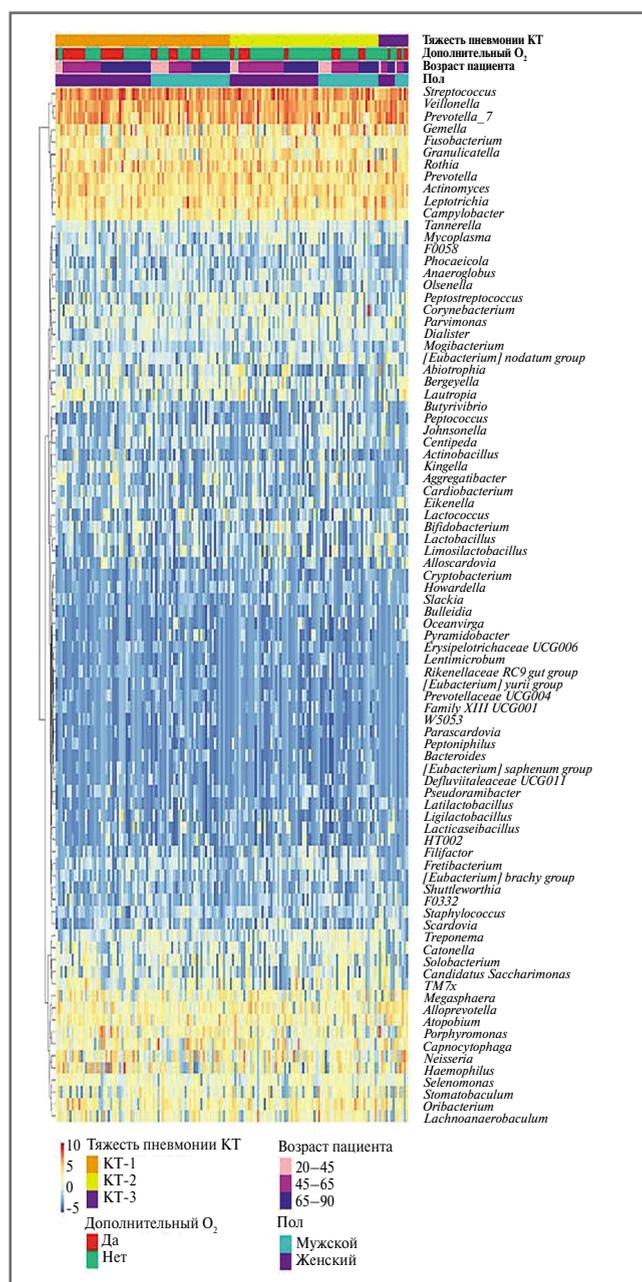


Рис. 3. Тепловая карта представленности родов прокариот в образцах ротоглотки 156 пациентов с различной степенью поражения легких (обозначено желтым, оранжевым и фиолетовым цветом в верхней панели; КТ). Цвета тепловой карты отражают значения представленности соответствующих бактериальных родов после преобразования CLR (centered log ratio transform).

Fig. 3. Heat map of representation of prokaryotic genera in oropharyngeal samples of 156 patients with varying degrees of lung involvement (indicated in yellow, orange, and purple in the upper panel; CT). The colors of the heat map reflect the representation values of the corresponding bacterial genera after the CLR (centered log ratio transform) transformation.

Результаты

Организация сбора клинического материала и мета-данных. Исследуемая выборка сформирована из пациентов, поступивших на лечение в многопрофильный кли-

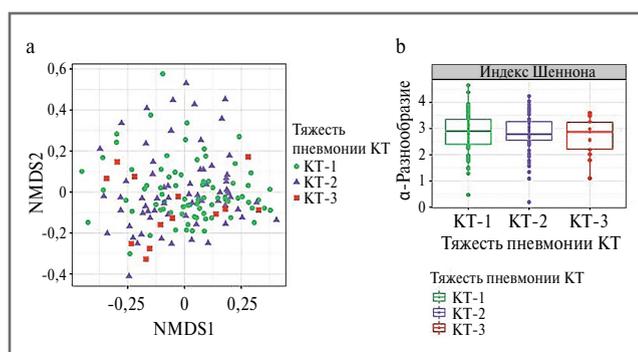


Рис. 4: а – график сходства таксономического состава (β -разнообразия) метагеномов пациентов с разной степенью поражения легких по КТ: КТ-1 ($n=77$), КТ-2 ($n=66$), КТ-3 ($n=13$) на основании NMDS по видовому разнообразию (метрика различия: мера Брея–Кертиса) методом главных компонент; б – таксономическое разнообразие (α -разнообразие) микробиоты пациентов с разной степенью поражения легких по КТ: КТ-1 ($n=77$), КТ-2 ($n=66$), КТ-3 ($n=13$), рассчитанное как индекс Шеннона.

Fig. 4: а – graph of the similarity of the taxonomic composition (β -diversity) of metagenomes of patients with different degrees of lung damage according to CT: CT-1 ($n=77$), CT-2 ($n=66$), CT-3 ($n=13$) based on NMDS for species diversity (difference metric: Bray–Curtis measure) principal component analysis; б – axonomic diversity (α -diversity) of the microbiota of patients with varying degrees of lung damage according to CT: CT-1 ($n=77$), CT-2 ($n=66$), CT-3 ($n=13$), calculated as an index Shannon.

нический медицинский центр «Кусково» с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. При соответствии пациента критериям включения/исключения от него забраны мазки из ротоглотки на метагеномное тестирование. Деперсонализированные мета-данные внесены в информационную систему, разработанную под задачи настоящего исследования с использованием международных практик и основанную на стандарте медицинских данных HL7 FHIR. Применение электронной системы обеспечило сбор информации о пациентах в едином формате, что является необходимым условием проведения дальнейшего биоинформатического анализа данных.

Метагеномное секвенирование. Собранные у поступивших в стационар пациентов мазки ротоглотки подвергнуты метагеномному секвенированию переменного участка V3–V4 гена 16s рРНК. С использованием генетического анализатора Illumina HiSeq 2500 для всей совокупности образцов получены прочтения длиной около 550 нуклеотидов. Среднее число прочтений на образец составило 45465.68.

Таксономический состав микробиоты ротоглотки пациентов с COVID-19. Исследование общего таксономического состава микробиоты ротоглотки пациентов с различной степенью поражения легких по данным КТ выявило 768 ASV (amplicon sequence variants – вариантов последовательностей ампликонов), принадлежащих 97 бактериальным родам (рис. 3). Наиболее распространенными родами являлись *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Rothia*, *Actinomyces* и *Leptotrichia*, что соответствует литературным данным о таксономическом составе микробиоты ротоглотки человека [8].

Оценка β -разнообразия ASV сообществ образцов пациентов с разной формой пневмонии, развившейся на фоне

COVID-19, проводилась при помощи неметрического многомерного шкалирования (Non-Metric Multidimensional Scaling – NMDS) по метрике Брея–Кертиса (Bray–Curtis); **рис. 4, а**. Расстояния между точками на графике соответствуют степени сходства таксономического состава образцов. При оценке β -разнообразия бактериальных сообществ исследуемых групп существенные различия не выявлены.

При оценке значений α -разнообразия микробных сообществ на основании сравнения значений индекса разнообразия Шеннона (**рис. 4, б**) не выявлено значимых различий между группами пациентов с различной степенью поражения легких (КТ-1 и КТ \geq 2).

Анализ вклада метаданных в вариацию дисперсии состава микробиома

Дисперсия состава микробиоты, объясняемая метаданными, рассчитана методом перестановочного многомерного дисперсионного анализа с использованием матриц расстояний, реализованного в функции *adonis*. При выполнении анализа собранные метаданные объединены в группы, такие как стоматологические показатели: стоматологический статус, индекс РМА, индекс РНР, индекс КПУз; состояние пациентов: степень тяжести пневмонии по КТ, потребность в дополнительном O_2 , прием антибиотиков в течение месяца до госпитализации; физиологические показатели: пол, возраст; хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, ХОБЛ, сахарный диабет, воспалительные заболевания кишечника (**рис. 5**). По результатам анализа данные показатели объяснили 12% дисперсии таксономического состава микробиоты, при этом наибольший вклад внесли стоматологические показатели и показатели состояния пациентов (4,5 и 3,1% вариации дисперсии соответственно).

Различия в таксономическом составе микробиоты ротоглотки пациентов с разной степенью поражения легких на фоне COVID-19

В результате анализа дифференциальной представленности последовательностей ампликонов гена *16s* рРНК образцов пациентов с различной степенью поражения легких выявлены последовательности, предположительно ассоциированные с более тяжелой (КТ \geq 2) или более легкой (КТ-1) формой пневмонии, развившейся вне стационарного лечения (**рис. 6**).

Результаты оценивались на двух порогах воспроизводимости: «строгом» (ASV, воспроизводимые в \geq 20 итерациях из 25); **см. рис. 6, а**; и «умеренном» (ASV, воспроизводимые в \geq 15 итерациях из 25); **см. рис. 6, б**.

После фильтрации результатов по «строгому» порогу воспроизводимости выявлено 18 вариантов последовательностей ампликонов (ASV), предположительно ассоциированных с меньшей степенью поражения легких. Они соответствовали таксонам класса *Negativicutes* (*Veillonella*), типа *Bacteroidetes* (*Capnocytophaga*, *Porphyromonas*, *Alloprevotella* и *Prevotella*), а также классам α - (*Lautropia*, *Neisseria*) и γ -протеобактерий (*Haemophilus*). Также выявлены ASV, относящиеся к роду *Actinomyces* и к филуму *Saccharibacteria* (ранее известному как TM7). При фильтрации результатов по «умеренному» порогу воспроизводимости дополнительно выявлено 15 ASV, соответствующих таксонам классов *Negativicutes* (*Anaeroglobus*, *Selenomonas*), γ -протеобактерий (*Aggregatibacter*) и ϵ -протеобактерий (*Campylobacter*), типа *Actinobacteria* (*Atopobium*) и порядку *Fusobacteria* (*Leptotrichia*).

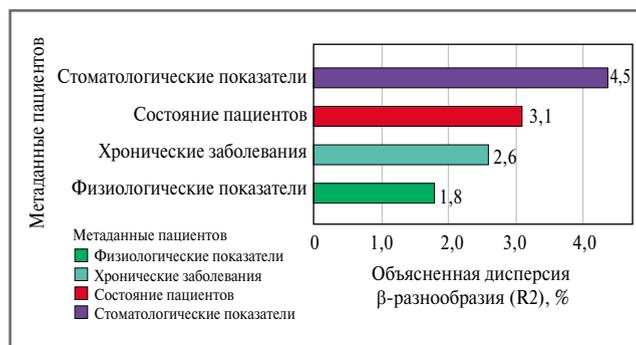


Рис. 5. Вклад групп метаданных в вариацию дисперсии таксономического состава микробиоты образцов пациентов.

Физиологические показатели: пол, возраст. Хронические заболевания: хронические болезни сердечно-сосудистой системы, ХОБЛ, сахарный диабет, воспалительные заболевания кишечника. Состояние пациентов: степень тяжести пневмонии по данным КТ, потребность в дополнительном O_2 , прием антибиотиков в течение месяца до госпитализации. Стоматологические показатели: стоматологический статус, индекс РМА, индекс РНР, индекс КПУз.

Fig. 5. The contribution of metadata groups to the variation in the variance of the taxonomic composition of the microbiota of patient samples. Physiological indicators: gender, age. Chronic diseases: chronic diseases of the cardiovascular system, COPD, diabetes mellitus, inflammatory bowel disease. Patients' condition: the severity of pneumonia according to CT, the need for additional O_2 , taking antibiotics within a month before hospitalization. Dental indicators: dental status, PMA index, PHP index, KUZ index.

Последовательности 5 ампликонов, предположительно ассоциированные с более сильным поражением легких, полученные при фильтрации по «строгому» порогу воспроизводимости, относились к грамположительным родам типов *Firmicutes* (*Limosilactobacillus*, *Anoxybacillus*, *Mogibacterium*) и *Actinobacteria* (*Atopobium*, *Alloscardovia*). При фильтрации результатов по «умеренному» порогу воспроизводимости дополнительно выявлены 5 ASV, соответствующих таксонам типов *Firmicutes* (*Streptococcus*, *Bulleidia*, *Howardella*) и *Actinobacteria* (*Rothia*), а также роду, относящемуся к типу *Bacteroidetes* (*Alloprevotella*).

На основании данных результатов можно заключить, что ASV, ассоциированные с меньшей степенью поражения легких, в основном относятся к классу грамотрицательных фирмикут (*Negativicutes*), к различным классам протеобактерий, а также к порядку *Fusobacteria*. В свою очередь ASV, ассоциированные с большей степенью поражения легких, относятся преимущественно к грамположительным фирмикутам классов *Bacilli* и *Clostridia*. Следует отметить, что разные ASV, отнесенные к родам *Atopobium* и *Alloprevotella*, находятся в числе ассоциированных как с легкой, так и с тяжелой формами пневмонии у пациентов с COVID-19.

Клиническое наблюдение за отобранной группой пациентов на фоне терапевтического лечения в условиях стационара

В зависимости от характера течения заболевания в период госпитализации включенные в исследование 156 пациентов разделены на 2 группы. Первую группу ($n=70$) составили пациенты со стабильным течением заболевания

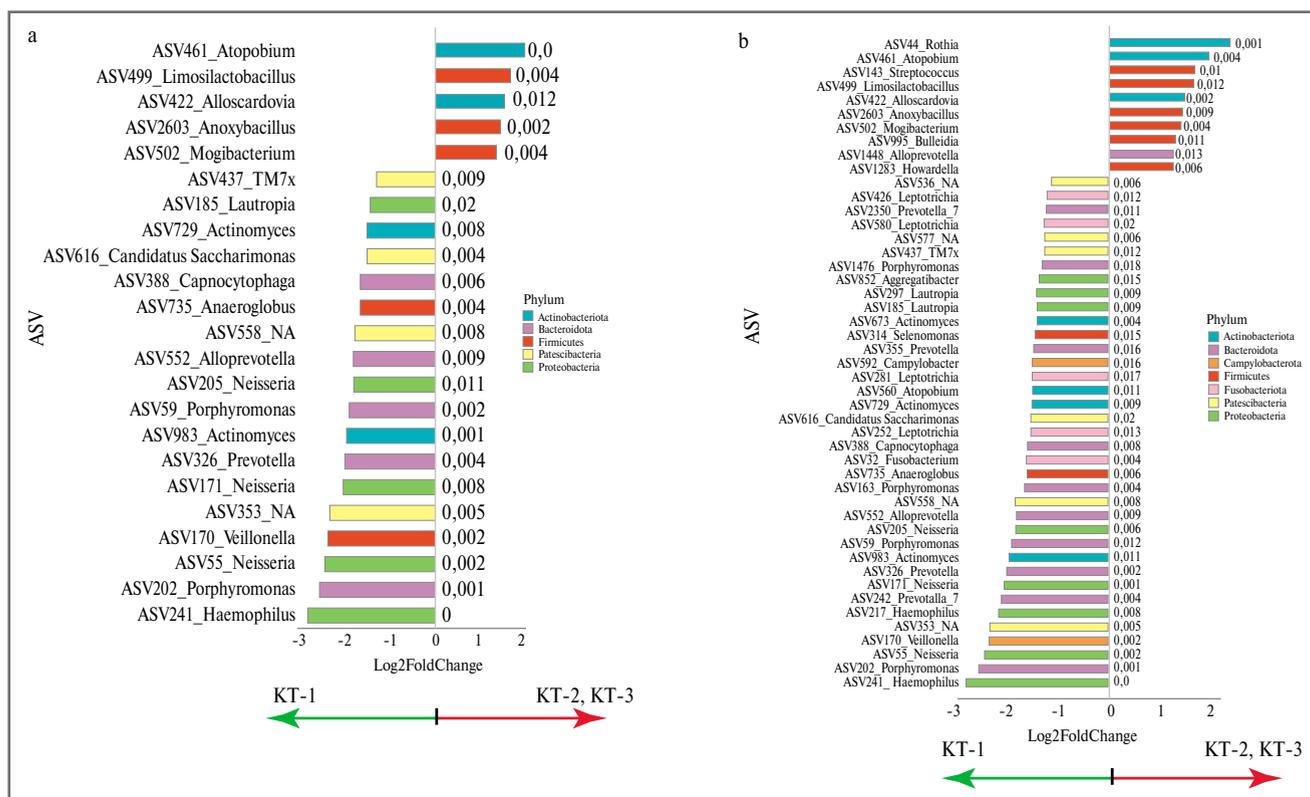


Рис. 6. Анализ дифференциальной представленности 16s ампликонов бактерий, ассоциированных с тяжелой (КТ>2, n=79) и легкой (КТ=1, n=77) степенями поражения легких пациентов. Анализ проводился с использованием метода DeSeq2: а – ASV, воспроизводимые в ≥20 итерациях из 25; б – ASV, воспроизводимые в ≥15 итерациях из 25. ASV бактерий, которые ассоциированы с высокой степенью поражения легких у пациентов, показаны столбиками, направленными вправо; с легкой степенью поражения легких у пациентов – влево. Справа и слева от столбцов отображен уровень статистической значимости (α), рассчитанный в результате анализа для каждого дифференциально представленного ASV.

Fig. 6. Analysis of the differential representation of 16s amplicons of bacteria associated with severe (CT>2, n=79) and mild (CT=1, n=77) degree of lung injury in patients. The analysis was carried out using the DeSeq2 method: a – ASV, reproducible in ≥20 iterations out of 25; b – ASV, reproducing ≥15 iterations out of 25. ASV bacteria that are associated with high lung disease in patients are shown with bars pointing to the right; with a mild degree of lung damage in patients – to the left. To the right and left of the bars is the level of statistical significance (α) calculated from the analysis for each differentially represented ASV.

и положительной динамикой в течение стационарного лечения. Вторая группа (n=86) представлена больными с эпизодами отрицательной динамики течения заболевания в период госпитализации (прогрессирование пневмонии по данным КТ, развитие осложнений заболевания, перевод пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии, летальный исход, клинические состояния, требующие усиления фармакотерапии и применения интервенционных методов лечения, включая дополнительную инсуффляцию кислорода и искусственную вентиляцию легких – ИВЛ).

Сравнительный анализ между группами показал, что в терапии пациентов 2-й группы достоверно более часто использовались антибактериальные препараты, ингибиторы протонной помпы (ИПП), глюкокортикостероиды (ГКС), а также ИВЛ и дополнительная инсуффляция кислородом (табл. 1).

Антибиотикотерапия проводилась в 1-й группе у 11/70 (15,7%) пациентов, муколитики назначены 20/70 (28,6%) пациентам, потребность в дополнительном O₂ выявлена у 16/70 (22,9%) пациентов. Во 2-й группе антибиотики (в том числе комбинированная схема приема) назначены всем 86/86 (100%) пациентам, муколитики – 27/86 (31,4%) пациентам, в дополнительном O₂ нуждались 69/86 (80,2%) паци-

ентов, потребность в подключении к аппарату ИВЛ возникла у 7/86 (8,1%) пациентов. Данные показатели достоверно позволяют считать, что на фоне выраженного ухудшения состояния возникает потребность в купировании отрицательной динамики респираторной системы пациентов.

Назначение антикоагулянтов в 1-й группе отмечено у 64/70 (91,4%) пациентов, а во 2-й – у 82/86 (95,3%) – данные препараты назначаются практически всем пациентам в качестве превентивных мер повышенного тромбообразования и не являются достоверным критерием оценки изменения тяжести состояния. Точно так же с дополнительным назначением ГКС (дексаметазон), где в 1-й группе его назначили 62/70 (88,6%) пациентам и во 2-й группе – 84/86 (97,7%) пациентам – это служит предупредительной мерой развития отечных явлений легких, улучшает дыхательную динамику, тем самым предупреждая развитие осложнений.

Назначение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) связано с потребностью в снижении температуры тела, общим анализирующим эффектом на фоне возможного появления мышечных и головных болей. Так, в 1-й группе он назначен 28/70 (40%) пациентам, а во 2-й группе – 37/86 (43%) пациентам. Назначение ИПП можно связать с превенцией риска развития НПВС-гастроэнтерита.

Таблица 1. Применяемые методы терапии в выделенных группах пациентов**Table 1.** Methods of therapy in selected groups of patients

Параметр, абс. (%)	1-я группа (без отрицательной динамики, n=70; 44,9%)	2-я группа (с отрицательной динамикой, n=86; 55,1%)	p (критерий Фишера)
Антибактериальные препараты (любые)	11 (15,7)	86 (100)	0,000000
Цефтриаксон	8 (11,4)	58 (67,4)	0,000000
Пенициллин	0	22 (25,6)	0,000000
Фторхинолоны	0	11 (12,8)	0,000000
Макролиды	3 (4,3)	8 (9,3)	0,347137
Антикоагулянты (любые)	64 (91,4)	82 (95,3)	0,345555
Эноксапарин	9 (12,9)	21 (24,4)	0,101270
Гепарин	54 (77,1)	62 (72,1)	0,543720
Аторвастатин	1 (1,4)	3 (3,5)	0,628167
ИПП	43 (61,4)	76 (88,4)	0,000118
ГКС	62 (88,6)	84 (97,7)	0,043502
Блокаторы Ca ²⁺ -каналов	4 (5,7)	5 (5,8)	0,999999
β-Адреноблокаторы	10 (14,2)	10 (11,6)	0,638431
НПВС	28 (40,0)	37 (43,0)	0,745697
Противовирусные препараты	32 (45,7)	34 (39,5)	0,515036
Муколитики	20 (28,6)	27 (31,4)	0,728881
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	15 (21,4)	15 (17,4)	0,546824
Антагонисты рецепторов альдостерона	6 (8,6)	5 (5,8)	0,543482
Гипогликемические средства	3 (4,3)	6 (6,9)	0,732106
ИВЛ	0 (0)	7 (8,1)	0,000000
Потребность в дополнительной инсуляции кислорода	16 (22,9)	69 (80,2)	0,000000

В 1-й группе ИПП назначались 43/70 (61,4%) пациентам, а во 2-й – 76/86 (88,4%).

Сопоставление данных клинических наблюдений с первичным распределением пациентов на основании КТ легких (табл. 2) продемонстрировало, что в 1-й группе (КТ-1, n=77) незначительно преобладали пациенты без отрицательной динамики в ходе терапии (46/77; 59,7%), тогда как среди пациентов с более тяжелой степенью поражения легких на момент поступления (КТ-2–3, n=79) ожидаемо доминировали пациенты с эпизодами отрицательной динамики в период нахождения в стационаре (56/79; 70,9%).

Таблица 2. Сопоставление тяжести течения COVID-19 с формой пневмонии при поступлении пациентов в стационар**Table 2.** Comparison of the severity of the course of COVID-19 with the form of pneumonia upon admission of patients to the hospital

	КТ-1 (n=77)	КТ-2, КТ-3 (n=79)	Итого
Без отрицательной динамики (n=70)	46	24	70
С отрицательной динамикой (n=86)	31	55	86
Итого	77	79	156

Обсуждение

В данном исследовании мы рассмотрели возможную связь между микробиотой ротоглотки и развитием пневмонии на фоне COVID-19 и выявили ряд таксонов, предположительно ассоциированных с высокой и низкой степенью поражения легких.

В исследовании намеренно включены мазки ротоглотки от пациентов с COVID-19, отобранные при их поступлении в стационар: такой подход позволил исключить потенциальное присоединение инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, позволяя рассматривать развившуюся у пациентов пневмонию как внебольничную.

Согласно нашим данным, с высокой степенью поражения легких ассоциирован ряд последовательностей, относящихся к грамположительным фирмикутам классов *Bacilli* и *Clostridia*, в числе которых последовательности рода *Mogibacterium*. Для данного микроорганизма, ранее выделявшегося из образцов пациентов с респираторными инфекциями, в недавнем исследовании показана провоспалительная активность *in vitro* [9].

С меньшей степенью поражения легких ассоциирован ряд последовательностей, относящихся к грамотрицательным фирмикутам (*Negativicutes*), протеобактериям и к порядку *Fusobacteria* (в частности, к роду *Leptotrichia*).

Представленность как протеобактерий, так и *Leptotrichia* и *Haemophilus* у пациентов с меньшей степенью поражения легких можно предположительно связать с сиаловыми кислотами, находящимися на поверхностях клеток данных бактерий. Сиаловые кислоты поверхностей эпителиальных клеток человека являются дополнительной мишенью для связывания вирусных частиц SARS-CoV-2 помимо ACE2 рецептора [10]. Протеобактерии и *Fusobacteria*, к которым относится род *Leptotrichia*, способны к синтезу сиаловых кислот *de novo*, в то время как бактерии рода *Haemophilus*, которые также ассоциированы с меньшей степенью поражения легких, катаболизируют сиаловые кислоты с поверхности клеток человека [11]. Ранее высказывалось предположение, что бактерии верхних дыхательных путей, имеющие на своей поверхности сиаловые кислоты, могут выполнять барьерную функцию, являясь конкурентной мишенью для связывания SARS-CoV-2, что приводит к снижению вирусной нагрузки на нижние дыхательные пути [12]. Это может быть одним из объяснений обнаруженной нами ассоциации бактерий родов *Leptotrichia* и *Haemophilus* с более легким течением болезни.

О сниженной представленности рода *Leptotrichia* в носоглотке больных COVID-19 уже неоднократно сообщалось ранее [13, 14], при этом для данной бактерии показана положительная корреляция с метиловым эфиром хлорогеновой кислоты [14]. Исследователи предполагали, что данное соединение, предположительно производимое комменсальными микроорганизмами рода *Leptotrichia*, может играть роль в защите организма от проявлений COVID-19 [14]. В одном из предшествующих исследований для данного метаболита показана противовоспалительная активность на животной модели воспаления легких, осуществляющаяся за счет регуляции сигнального пути COX-2/NLRP3/NF-κB [15].

Несколько ASV, ассоциированных с меньшей степенью поражения легких, относятся к недавно выделенному филуму эписионтов *Saccharibacteria* (также известному как TM7), а также к актинобактериям, в том числе *Actinomyces* и *Schaalia*, предположительно являющихся базисионтами (хозяевами) данных бактерий. Роль бактерий филума TM7 в организме человека до конца не определена. Ранее их ассоциировали с дисбиотическими микробиомами, выделяемыми у пациентов с периодонтитом [16]. Однако в недавнем исследовании *in vivo* показано, что TM7 способны регулировать патогенность актинобактерий-хозяев, тем самым снижая вызванный их активностью воспалительный ответ [17]. Это согласуется с данными другого исследования *in vitro*, в котором ассоциированные с хозяином TM7х способны снижать в макрофагах экспрессию фактора некроза опухоли α, вызванную активностью бактерии-хозяина [18]. На основе этого наблюдения высказывалось предположение, что TM7 способны регулировать иммунный ответ в организме человека [18, 19]. На настоящий момент понимание роли TM7 в микробиоте дыхательных путей и ротовой полости затруднено, в том числе ввиду ограниченности информации о спектре предположительных хозяев данных эписионтов.

Ретроспективный анализ клинических данных показал, что среди пациентов, имевших легкую форму пневмонии при поступлении в стационар (группа КТ-1, n=76), в большинстве случаев (46/76; 60,5%) за время пребывания в стационаре не наблюдалось отрицательной динамики, тогда как в группе пациентов с более тяжелыми формами пневмонии (группа КТ-2-3, n=80) таких случаев значительно

меньше (24/80; 30%). Однако обращает на себя внимание тот факт, что в обеих группах встречались пациенты с отрицательной динамикой во время пребывания в стационаре, что еще раз подчеркивает сложность прогнозирования клинического исхода COVID-19. В последующих исследованиях предстоит выяснить, насколько наблюдаемые отличия в картине течения болезни обусловлены составом микробиоты ротоглотки.

Заключение

На основании как полученных нами результатов, так и литературных данных можно предположить два механизма, посредством которых микробиота ротоглотки может оказывать влияние на течение вирусных респираторных инфекций, в частности вызванной SARS-CoV-2: образование «барьера», позволяющего задерживать вирусные частицы и таким образом снижать вирусную нагрузку на нижние дыхательные пути, а также модуляция иммунного ответа за счет регуляции экспрессии как про-, так и противовоспалительных цитокинов.

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

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

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

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

Источник финансирования. Эта работа была поддержана грантом РНФ №21-15-00431 и ГЗ №ЕГИСУ НИОКТР 122040100011-0.

Список сокращений

ГКС – глюкокортикостероиды
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИПП – ингибиторы протонной помпы
КПУ – индекс количественного показателя кариозных, пломбированных и удаленных зубов
КТ – компьютерная томография
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ASV (amplicon sequence variants) – последовательность ампликонов
NMDS (Non-Metric Multidimensional Scaling) – неметрическое многомерное шкалирование
РНП – индекс эффективности гигиены
РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Caselli E, Fabbri C, D'Accolti M, et al. Defining the oral microbiome by whole-genome sequencing and resistome analysis: the complexity of the healthy picture. *BMC Microbiol.* 2020;20(1):120. DOI:10.1186/s12866-020-01801-y
- Pace CC, McCullough GH. The association between oral microorganisms and aspiration pneumonia in the institutionalized elderly: review and recommendations. *Dysphagia.* 2010;25(4):307-22. DOI:10.1007/s00455-010-9298-9
- Mammen MJ, Scannapieco FA, Sethi S. Oral-lung microbiome interactions in lung diseases. *Periodontol 2000.* 2020;83(1):234-41. DOI:10.1111/prd.12301
- Callahan BJ, McMurdie PJ, Rosen MJ, et al. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nat Methods.* 2016;13(7):581-3. DOI:10.1038/nmeth.3869
- Davis NM, Proctor DM, Holmes SP, et al. Simple statistical identification and removal of contaminant sequences in marker-gene and metagenomics data. *Microbiome.* 2018;6(1):226. DOI:10.1186/s40168-018-0605-2
- McMurdie PJ, Holmes S. Phyloseq: a bioconductor package for handling and analysis of high-throughput phylogenetic sequence data. *Pac Symp Biocomput.* 2012:235-46.

7. Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol.* 2014;15(12):550. DOI:10.1186/s13059-014-0550-8
8. Castro-Nallar E, Bendall ML, Pérez-Losada M, et al. Composition, taxonomy and functional diversity of the oropharynx microbiome in individuals with schizophrenia and controls. *PeerJ.* 2015;3:e1140. DOI:10.7717/peerj.1140
9. Li Q, Pu Y, Lu H, et al. Porphyromonas, Treponema, and Mogibacterium promote IL8/IFN γ /TNF α -based pro-inflammation in patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Microbiol.* 2021;13(1). DOI:10.1080/20002297.2020.1851112
10. Nguyen L, McCord KA, Bui DT, et al. Sialic acid-containing glycolipids mediate binding and viral entry of SARS-CoV-2. *Nat Chem Biol.* 2022;18(1):81-90. DOI:10.1038/s41589-021-00924-1
11. Bouchet V, Hood DW, Li J, et al. Host-derived sialic acid is incorporated into Haemophilus influenzae lipopolysaccharide and is a major virulence factor in experimental otitis media. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(15):8898-903. DOI:10.1073/pnas.1432026100
12. Honarmand Ebrahimi K. SARS-CoV-2 spike glycoprotein-binding proteins expressed by upper respiratory tract bacteria may prevent severe viral infection. *FEBS Lett.* 2020;594(11):1651-60. DOI:10.1002/1873-3468.13845
13. Nardelli C, Gentile I, Setaro M, et al. Nasopharyngeal Microbiome Signature in COVID-19 Positive Patients: Can We Definitively Get a Role to Fusobacterium periodonticum? *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:625581. DOI:10.3389/fcimb.2021.625581
14. Liu J, Liu S, Zhang Z, et al. Association between the nasopharyngeal microbiome and metabolome in patients with COVID-19. *Synth Syst Biotechnol.* 2021;6(3):135-43. DOI:10.1016/j.synbio.2021.06.002
15. Zhang L, Fan Y, Su H, et al. Chlorogenic acid methyl ester exerts strong anti-inflammatory effects via inhibiting the COX-2/NLRP3/NF- κ B pathway. *Food Funct.* 2018;9(12):6155-64. DOI:10.1039/c8fo01281d
16. Brinig MM, Lepp PW, Ouverney CC, et al. Prevalence of bacteria of division TM7 in human subgingival plaque and their association with disease. *Appl Environ Microbiol.* 2003;69(3):1687-94. DOI:10.1128/AEM.69.3.1687-1694.2003
17. Chipashvili O, Utter DR, Bedree JK, et al. Episymbiotic Saccharibacteria suppresses gingival inflammation and bone loss in mice through host bacterial modulation. *Cell Host Microbe.* 2021;29(11):1649-62.e7. DOI:10.1016/j.chom.2021.09.009
18. He X, McLean JS, Edlund A, et al. Cultivation of a human-associated TM7 phylotype reveals a reduced genome and epibiotic parasitic lifestyle. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(1):244-9. DOI:10.1073/pnas.1419038112
19. Bor B, Bedree JK, Shi W, et al. Saccharibacteria (TM7) in the Human Oral Microbiome. *J Dent Res.* 2019;98(5):500-9. DOI:10.1177/0022034519831671

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.04.2022



OMNIDOCTOR.RU



Модификация паттернов питания больных неалкогольным стеатогепатитом

А.Н. Сасунова, А.А. Гончаров, С.В. Морозов[✉], В.А. Исаков

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность модификации паттернов питания при помощи специализированного продукта (СПП), специально разработанного в ходе настоящей работы на основе анализа структуры питания больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

Материалы и методы. Разработан новый СПП (СПП2) для лечения больных НАСГ с включением в состав ω -3-полиненасыщенных жирных кислот, растворимых пищевых волокон, фосфолипидов, α -липоевой кислоты, коэнзима Q₁₀, L-карнитина, комплекса витаминов. В исследование включены 25 больных НАСГ, рандомизированных в следующие группы: тех, кто получал только изокалорийную диету – ИКД [на основе определения энерготрат покоя методом непрямой калориметрии (Quarck RMR, Италия)] – группа ИКД ($n=8$); или ИКД в сочетании с СПП (2 порции СПП2 в день, 14 дней; группа ИКД+СПП, $n=17$). Эффективность лечения оценивалась на основании биохимических параметров крови и оценки состава тела биоимпедансным методом до лечения и на 15-й день исследования.

Результаты. Группы пациентов не отличались по возрасту, половому составу, а также исходным параметрам состава тела. Приверженность рациону составила 87,5% в группе ИКД и 88,2% в группе ИКД+СПП ($p=0,65$). Комплаентность приему СПП составила 100%. В группе ИКД+СПП достигнуто значимое снижение массы тела (117,5 \pm 30,1 кг исходно в сравнении с 114,9 \pm 28,8 кг в конце исследования; $p=0,007$), в то время как в группе ИКД редукция массы тела не достигла статистически значимых отличий (106,7 \pm 22,1 кг в сравнении с 104,0 \pm 16,8 кг соответственно; $p=0,07$). В отличие от группы ИКД в группе ИКД+СПП выявлено значимое снижение уровней холестерина (5,3 \pm 1,3 ммоль/л исходно, 4,6 \pm 1,3 ммоль/л в конце исследования; $p=0,003$), липопротеидов низкой плотности (3,7 \pm 1,0 ммоль/л в сравнении с 3,3 \pm 1,0 ммоль/л; $p=0,009$), щелочной фосфатазы (132,6 \pm 99,1 в сравнении с 112,0 \pm 87,0 Е/л; $p=0,04$), γ -глутамилтрансферазы (54,5 \pm 33,2 в сравнении с 37,5 \pm 19,7 Е/л; $p=0,04$), индекса инсулинорезистентности (6,1 \pm 3,2 в сравнении с 3,2 \pm 1,5 соответственно; $p=0,04$).

Заключение. Модификация паттернов питания с включением в состав изокалорийного рациона специализированного пищевого продукта позволяет достичь значимой редукции массы тела и улучшения показателей липидного и углеводного обмена, уменьшения выраженности синдрома холестаза у больных НАСГ.

Ключевые слова: паттерны питания, неалкогольная жировая болезнь печени, структура рациона, неалкогольный стеатогепатит, специализированный пищевой продукт

Для цитирования: Сасунова А.Н., Гончаров А.А., Морозов С.В., Исаков В.А. Модификация паттернов питания больных неалкогольным стеатогепатитом. Терапевтический архив. 2022;94(8):973–978. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201773

ORIGINAL ARTICLE

Modification of dietary patterns in patients with non-alcoholic steatohepatitis

Armida N. Sasunova, Alexey A. Goncharov, Sergey V. Morozov[✉], Vasily A. Isakov

Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess efficacy of dietary patterns' modification with the use of specialized food in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). **Materials and methods.** We developed new specialized food (SPP2) based on literature data on the role of dietary patterns in pathogenesis of NASH. It contained ω -3 PUFAs, soluble dietary fiber, phospholipids, α -lipoic acid, coenzyme Q₁₀, L-carnitine, complex of vitamins. Patients with NASH (per EASL guidelines), were invited to participate in the study and were randomly assigned to receive either isocaloric diet (ICD) alone (based on the results of indirect calorimetry – Cosmed, Italy) or isocaloric diet with specialized food (2 portions of SPP2 a day), for 14 days. Repeated examinations of body composition with phase angle analysis (InBody, Republic of Korea) and blood chemistry were performed at baseline (BL) and after 14 days (EOT). The patients were advised to follow usual physical activity during the study. Non-parametric statistics was used to compare BL and EOT characteristics in the groups.

Results. The groups did not differ by age, proportion of females, and baseline characteristics of body composition. Adherence to the diet was 87.5% in the ICD group and 88.2% in the ICD+SPP group ($p=0.65$). Compliance with the use of SPP was 100%. In the ICD+SPP group significant reduction of body weight was achieved (117.5 \pm 30.1 kg initially, vs 114.9 \pm 28.8 kg at EOT; $p=0.007$), whereas in the ICD group it was not statistically significant (106.7 \pm 22.1 kg at BL vs 104.0 \pm 16.8 kg at EOT, respectively; $p=0.07$). In contrast to the ICD group, in those who received ICD+SPP significant decrease in cholesterol (5.3 \pm 1.3 mmol/L at BL vs 4.6 \pm 1.3 mmol/L at EOT; $p=0.003$), LDL (3.7 \pm 1.0 mmol/L vs 3.3 \pm 1.0 mmol/L, respectively; $p=0.009$), alkaline phosphatase (132.6 \pm 99.1 vs 112.0 \pm 87.0 U/L; $p=0.04$), GGT (54.5 \pm 33.2 vs 37.5 \pm 19.7 U/L; $p=0.04$), insulin resistance index (6.1 \pm 3.2 vs 3.2 \pm 1.5, respectively; $p=0.04$) was detected.

Conclusion. Modification of dietary patterns with the use of a specialized food in combination with low-calorie diet allows achieving significant reduction of weight and improve lipid and carbohydrate metabolism, reduce severity of cholestasis in patients with NASH.

Keywords: dietary patterns, non-alcoholic steatohepatitis, diet, non-alcoholic fatty liver disease, specialized food

For citation: Sasunova AN, Goncharov AA, Morozov SV, Isakov VA. Modification of dietary patterns in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(8):973–978. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201773

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Морозов Сергей Владимирович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии. Тел: +7(499)613-10-91; e-mail: morosoffsv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6816-3058

[✉]Sergey V. Morozov. E-mail: morosoffsv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6816-3058

Сасунова Армида Нисановна – врач отд-ния гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии. ORCID: 0000-0001-8896-5285

Armida N. Sasunova. ORCID: 0000-0001-8896-5285

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и неалкогольный жировой гепатоз – основные клиничко-морфологические формы неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), заболевания, характеризующегося избыточным накоплением жира в ткани печени, ассоциированного с наличием инсулинорезистентности, в отсутствие других экзогенных факторов, способствующих развитию стеатоза печени (в том числе употребление алкоголя выше пределов «безопасного уровня потребления» и использование ряда лекарственных средств) [1]. Обе формы характеризуются наличием стеатоза в более чем 5% гепатоцитов по результатам гистологического исследования, однако отличительными чертами НАСГ являются наличие баллонной дистрофии гепатоцитов и лобулярного воспаления ткани печени, что обуславливает возможность прогрессирования фиброза, формирования цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [2, 3]. Частота НАСГ составляет 20% всех случаев НАЖБП, распространенность которой, в свою очередь, оценивается в пределах 6,3–37,3% в разных популяциях [4–7].

Ключевую роль в развитии НАЖБП играет нерациональное питание: высокая энергетическая ценность рациона, избыточное потребление жиров животного происхождения и легко усваиваемых углеводов, особенно фруктозы [8–11]. Необходимость коррекции указанных факторов отражена в клинических рекомендациях по лечению НАЖБП [1]. Однако использование лишь ограничительного принципа в реальной практике малоэффективно: необходимость следовать постоянным расчетам калорийности и ингредиентного состава рациона, отказ от устоявшихся пищевых привычек приводят к снижению приверженности пациентов диете. Уменьшение энергетической ценности диеты для быстрого снижения массы тела чревато прогрессированием цитолиза и стеатоза печени, быстрым набором массы тела после отмены ограничений [12]. Редукция потребления макронутриентов может сопровождаться параллельным снижением минорных веществ в рационе. Например, меньшее потребление жиров может приводить к уменьшению потребления жирорастворимых витаминов, ряд из которых продемонстрировал положительное влияние на течение НАСГ [13, 14]. Поэтому традиционный подход к диетотерапии, основанный на сравнительном анализе потребления нутриентов больными НАСГ и здоровыми лицами, а также широкое использование ограничительного метода в отсутствие модификации структуры рациона требуют существенного пересмотра [15]. В частности, приобретают все большую актуальность подходы к разработке диеты на основе оценки паттерна (или структуры) питания. В этом случае анализ рациона производится по количеству и частоте потребления различных пищевых продуктов, а также удельному весу каждой из групп пищевых продуктов в структуре диеты [16]. Ранее проведенные исследования показали, что больные НАЖБП употребляют больше мясных и молочных продуктов по сравнению с контрольной группой без признаков заболевания [17]. В то же время в структуре потребления у больных НАСГ выявлено большее потребление картофеля и меньшее – сливочного масла и луковых

в сравнении с таковым у пациентов с неалкогольным жировым гепатозом [18]. Однако эффективность модификации рациона больных НАСГ на основе анализа пищевых паттернов к настоящему времени практически не изучена.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности модификации паттернов питания при помощи специализированного пищевого продукта (СПП), разработанного на основе анализа структуры рациона больных НАСГ.

Материалы и методы

В исследование (зарегистрировано на портале ClinicalTrials.gov ID: NCT04308980) включены больные с подтвержденным диагнозом НАСГ [1] в возрасте от 18 до 75 лет, давшие письменное информированное согласие на участие. Критерии включения/исключения изложены на сайте регистрации исследования, а также в работе с аналогичным дизайном, в которой представлены данные оценки эффективности и безопасности другого специализированного пищевого продукта, отличающегося по химическому составу от описываемого в настоящей публикации [19].

Группы участников. Участники исследования методом рандомизационных таблиц распределялись в одну из двух групп: получавшие изокалорийную диету (ИКД) и ИКД+СПП (получали ИКД и 2 порции СПП в день на протяжении 14 дней).

Процедуры исследования

Оценка фактического питания проведена с использованием частотного анализа потребления («Оценка фактического питания», ГУ «НИИ питания», Россия).

Оценка состава тела проводилась методом биоимпедансометрии с использованием аппарата InBody 770 (Biospace Co., Ltd, Корея). Измерения проведены пациентам до начала лечения (ВЛ) и на 15-й день исследования (после 14 дней лечения, ЕОТ).

Оценка энерготрат покоя методом непрямой калориметрии проводилась на аппарате Quarc RMR (Cosmed, Италия) в период скрининга для составления рациона.

Биохимические исследования крови проведены с использованием стандартного оборудования (Kopelab 80i, ThermoScientific, Финляндия; MiniCap, SEBIA, Франция), реактивов и протоколов биохимических исследований; забор образцов крови проводился утром натощак в точках ВЛ и ЕОТ.

Вмешательства. Индивидуализированный изокалорийный рацион (ИКД) разрабатывался по данным измерения энерготрат покоя с учетом Методических рекомендаций МР 2.3.1.2432-08 [20].

В группе ИКД+СПП в состав рациона включался СПП путем замены напитка во второй завтрак и полдник, при этом калорийность рациона включала таковую СПП (202 ккал/сут).

СПП (рабочее наименование – СПП2), предназначенный для использования в лечении больных НАСГ, специально разработан на основе медико-биологического обоснования и требований к составу по ранее опубликованной технологии [21]. При составлении медико-биологического обоснования

Гончаров Алексей Александрович – аспирант отделения гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии.
ORCID: 0000-0002-8099-8602

Исаков Василий Андреевич – д-р мед. наук, проф., зав. отделением гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии.
ORCID: 0000-0002-4417-8076

Alexey A. Goncharov. ORCID: 0000-0002-8099-8602

Vasily A. Isakov. ORCID: 0000-0002-4417-8076

Таблица 1. Состав СПП и степень удовлетворения суточной потребности за счет 1 порции**Table 1. The composition of a specialized food product and the degree of satisfaction of the daily requirement due to 1 serving**

Компоненты	Содержание в 100 г	Содержание в порции (30 г)	% от средней суточной потребности* в порции
Белок, г	28,3	8,5	11
Жир, г, в том числе	6,8	2,0	2
• докозагексаеновая кислота (ω-3-полиненасыщенные жирные кислоты), мг	400	120	17**
Углеводы усвояемые, г	37,4	11,2	3
Растворимые пищевые волокна, г	6,5	2,0	100**
Фосфолипиды, г	5,8	1,74	25**
α-Липоевая кислота, мг	30	10	33**
Коэнзим Q ₁₀ , мг	40	12	40**
L-карнитин, г	0,34	0,1	33**
Таурин, мг	400	120	30**
Витамин А, мкг	933	280	35
Витамин Е, мг	17,4	5,2	52
Витамин D ₃ , мкг	12,4	3,7	74
Витамин В ₁ , мг	2,2	0,7	50
Витамин В ₂ , мг	2,5	0,8	50
Витамин В ₆ , мг	2,7	0,80	40
Витамин РР, мг	22,3	6,7	37
Фолиевая кислота, мкг	868	260	130
Витамин В ₁₂ , мкг	3,7	1,1	110
Пантотеновая кислота, мг	6,7	2,0	33
Биотин, мкг	37	11,1	22
Витамин С, мг	148,8	44,6	74
Витамин К ₁ , мкг	112	33,6	28**
Энергетическая ценность/калорийность, кДж/ккал	1411/337	423/101	~4

*ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки»;

**ЕврАзЭС «Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)».

вания учитывались данные публикаций о роли отдельных пищевых ингредиентов и паттернов питания у больных НАСГ [18, 22]. Состав СПП представлен в **табл. 1**; он выпу-

щен в виде сухой смеси, в порционной упаковке 30 г. Для получения готового к употреблению напитка содержимое пакета высыпается в стакан, добавляя 150 мл теплой воды и перемешивают до однородной консистенции. Партия СПП наработана в лаборатории биотехнологии и специализированных пищевых продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии и безопасности пищи» и прошла проверку безопасности до начала применения.

Пациенты информированы о необходимости придерживаться привычной физической активности. Физическая активность оценивалась по формальному опросу на этапе ВЛ и ЕОТ.

Комплаентность оценивалась по дневнику самоконтроля, по соответствию фактического рациона рекомендованному (при наличии отклонений в дневнике фиксировались фактические данные о рационе с указанием состава блюд и размера порции). Если отклонения достигали $\geq 15\%$ от рекомендованной калорийности, данные пациента не включались в анализ. Контроль использования СПП осуществляли на основании подсчета использованных пакетов на ЕОТ.

Статистическая обработка. Использовалась программа Statistica 10 (StatSoft, США). Результаты представлены в виде средних величин и стандартного отклонения ($Mean \pm SD$). Использовались критерий Уилкоксона для повторных измерений внутри одной группы и U-критерий Манна-Уитни для сравнения выраженности различий между группами. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Доступны анализу данные 25 больных НАСГ (17 в группе ИКД+СПП и 8 – в ИКД). Возраст участников не отличался между группами: $46,5 \pm 12,1$ года (в ИКД+СПП) и $47,8 \pm 19,7$ года (в ИКД); $p = 0,4$. Доля женщин в группе ИКД+СПП составила 76,5%, а в группе ИКД – 75% ($p = 0,9$). Группы исходно не отличались по показателям состава тела и лабораторным данным, за исключением индекса инсулинорезистентности – выше в группе ИКД+СПП; $p = 0,02$ (**табл. 2**).

Применение СПП хорошо переносилось. Серьезных нежелательных явлений не отмечено. В группе ИКД+СПП 2 пациента отказались от участия в 1 день исследования в связи с индивидуальным восприятием вкуса продукта, их данные исключены.

Приверженность диете составила 87,5% в группе ИКД и 88,2% в ИКД+СПП ($p = 0,65$). COMPLAINTS к приему СПП составила 100%.

В группе ИКД+СПП достигнуто большее снижение массы тела, жировой массы, уменьшение значений маркеров холестаза (активности щелочной фосфатазы, γ -глутамилтрансферазы – ГГТ), показателей липидного (холестерин, липопротеиды низкой плотности – ЛПНП) и углеводного (индекс инсулинорезистентности) обмена (**см. табл. 2**): изменения достигали уровня статистической значимости ($p < 0,05$), однако в группе сравнения наблюдалась лишь тенденция к снижению этих параметров.

Обсуждение

Нами получены новые данные о возможности модификации паттернов питания больных НАСГ за счет включения в состав рациона СПП. У больных НАСГ, получавших СПП в составе ИКД, происходят как более значимое снижение массы тела преимущественно за счет жировой массы, так и более выраженная положительная динамика лабораторных данных, отражающих параметры углеводного

Таблица 2. Эффективность модификации паттернов питания у больных НАСГ с использованием СПП
Table 2. Efficiency of modifying eating patterns in patients with non-alcoholic steatohepatitis using a specialized food product

	ИКД+СПП, n=17		p	ИКД (контроль), n=8		p
	Исходно Mean±SD	ЕОТ Mean±SD		Исходно Mean±SD	ЕОТ Mean±SD	
Масса тела, кг	117,5±30,1	114,9±28,8	0,0007	106,7±22,1	104,0±16,8	0,07
ИМТ, кг/м ²	41,0±9,6	40,1±9,3	0,0007	37,6±5,9	36,8±6,1	0,07
Жировая масса, кг	54,5±21,7	52,9±21,2	0,002	46,4±12,2	44,6±12,5	0,02
АЛТ, МЕ/л	81,9±44,9	68,8±38,4	0,04	104,1±95,6	70,3±52,5	0,03
АСТ, МЕ/л	48,6±29,2	40,7±17,9	0,13	59,4±46,6	45,3±21,6	0,2
Холестерин общий, ммоль/л	5,3±1,3	4,6±1,3	0,003	6,3±1,8	5,7±1,7	0,07
ЛПНП, ммоль/л	3,7±1,0	3,3±1,0	0,009	4,7±1,6	3,8±1,7	0,05
Щелочная фосфатаза, Е/л	132,6±99,1	112,0±87,0	0,04	142,1±95,2	139,1±99,4	0,09
ГГТ, Е/л	54,5±33,2	37,5±19,7	0,001	78,2±61,5	44,7±23,2	0,2
НОМА-IR	6,1±3,2	3,2±1,5	0,04	4,7±2,1	4,2±1,9	0,8

Примечание. ЕОТ – 15-й день исследования (end of treatment, после 14 дней диетотерапии), ИМТ – индекс массы тела, АЛТ – аланинами-нотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности.

и липидного обмена, уменьшение выраженности синдрома холестаза. Особенности дизайна исследования, в частности расчет энергетической ценности рационов с учетом индивидуальных показателей уровня основного обмена пациентов, отсутствие выраженной динамики физической активности и стабильный состав сопутствующей терапии, позволяют утверждать, что достигнутые результаты обусловлены именно действием разработанного СПП. В то же время объяснить выявленные изменения лишь воздействием отдельных химических соединений, входящих в состав продукта, достаточно сложно, поскольку в большинстве случаев их дозы не превышали физиологические нормы потребления и оказались существенно ниже таковых в ранее опубликованных исследованиях [23]. Например, дозы α-липоевой кислоты, продемонстрировавшие возможность достижения снижения массы тела за 10 нед у больных с ожирением, в 20 раз выше использовавшихся в нашей работе [24]. Уменьшение выраженности стеатоза печени достигалось у 36% больных НАЖБП при использовании токоферола в дозах 800 МЕ/сут, что также существенно меньше, чем в составе нашего СПП [25]. Вероятно, выявленные нами эффекты обусловлены комплексным действием продукта, химический состав которого приближал структуру (паттерн) потребления нутриентов в составе ИКД к оптимальным значениям.

Действительно, диетотерапия, основанная на коррекции потребления одного или ограниченного количества нутриентов, обычно оказывается малоэффективной [26]. Поэтому в настоящее время использование комплексного подхода, учитывающего баланс целого ряда факторов, приобретает большее значение [27]. При этом подходе на основании популяционных данных анализируется структура питания и оценивается риск развития болезни [28]. Результатом анализа является структура потребления различных продуктов и блюд, которая может сопровождаться меньшей вероятностью развития болезни [29, 30]. Примером может служить средиземноморская диета, основными характеристиками которой являются высокое потребление

оливкового масла, богатого мононенасыщенными жирами, орехов, фруктов и бобовых, овощей и рыбы, а также низкое потребление красного мяса, мясных полуфабрикатов и сладостей (вина в умеренных количествах) [31]. В отношении НАЖБП показано, что соблюдение средиземноморской диеты приводит к значительному снижению содержания жира в печени у пациентов с НАЖБП с избыточной массой тела [32]. Соблюдение принципов паттерна DASH (подразумевает использование рациона, богатого антиоксидантами, магнием, калием и пищевыми волокнами, с ограничением потребления мяса, сахара и соли) сопровождалось уменьшением риска развития НАЖБП у пациентов с избыточной массой тела и ожирением: относительный риск 0,75 (95% доверительный интервал 0,57–0,97; p=0,04) [33, 34].

В то же время следование указанным паттернам не всегда возможно, особенно вдали от средиземноморского региона, из-за доступности продуктов, традиций питания и пищевых привычек. Поэтому использование специализированных продуктов с заданным химическим составом, с обогащением рациона нутриентами, соответствующими структуре паттерна, представляется разумной альтернативой, что и подтверждается результатами работы.

Форма выпуска СПП – инстантный напиток – является достаточно удобной для обеспечения долгосрочной стабильности, безопасности и транспортировки. Легкость приготовления и использования позволяет обеспечивать хорошие показатели приверженности пациентов лечению.

Пилотный характер исследования обусловил небольшую численность участников, что является ограничением работы. Однако полученные результаты могут использоваться при планировании будущих исследований.

Заключение

Модификация паттернов питания с включением в состав изокалорийного рациона СПП позволяет достичь значимой редукции массы тела и улучшения показателей липидного и углеводного обмена, уменьшения выраженности синдрома

холестазы у больных НАСГ. Полученные данные могут быть использованы для подготовки рекомендаций по диете больным НАСГ.

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

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

Источник финансирования. Эта работа была поддержана Исследовательским фондом РНФ (грант №19-76-30014).

Funding source. This work was supported by the research fund of the Russian Science Foundation (grant no. 19-76-30014).

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

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

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

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

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

Список сокращений

ГГТ – γ-глутамилтрансфераза
ИКД – изокалорийная диета
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
СПП – специализированный пищевой продукт
BL – измерения до начала лечения
EOT – измерения на 15-й день исследования (после 14 дней лечения)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402. DOI:10.1016/j.jhep.2015.11.004
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;1(1):4-52 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;1(1):4-52 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
- Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol.* 2013;59(3):550-6. DOI:10.1016/j.jhep.2013.04.027
- Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019;70(3):531-54. DOI:10.1016/j.jhep.2018.10.033
- Ye Q, Zou B, Yeo YH, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(8):739-52. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30077-7
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;6:31-41 [Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV, et al. Pasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoi bolezni pečeni u patsientov ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty issledovaniia DIREG 2. *Rosiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2015;6:31-41 (in Russian)].
- Машарова А.А., Данилевская Н.Н. Неалкогольный стеатогепатит: от патогенеза к терапии. *РМЖ Гастроэнтерология.* 2013;31:1642-5 [Masharova AA, Danilevskaya NN. Nealkogol'nyi steatogepatit: ot patogeneza k terapii. *RMZ Gastroenterologiya.* 2013;31:1642-5 (in Russian)].
- Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet.* 2021;397(10290):2212-24. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32511-3
- Ullah R, Rauf N, Nabi G, et al. Role of Nutrition in the Pathogenesis and Prevention of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Recent Updates. *Int J Biol Sci.* 2019;15(2):265-76. DOI:10.7150/ijbs.30121
- Chiu S, Sevenpiper JL, de Souza RJ, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(4):416-23. DOI:10.1038/ejcn.2014.8
- Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis.* 2014;18(1):91-112. DOI:10.1016/j.cld.2013.09.009
- Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367-e15. DOI:10.1053/j.gastro.2015.04.005
- Demirel-Yalciner T, Sozen E, Ozaltin E, et al. Alpha-Tocopherol supplementation reduces inflammation and apoptosis in high cholesterol mediated nonalcoholic steatohepatitis. *Biofactors.* 2021;47(3):403-13. DOI:10.1002/biof.1700
- Jeon D, Son M, Shim J. Dynamics of Serum Retinol and Alpha-Tocopherol Levels According to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Status. *Nutrients.* 2021;13(5):1720. DOI:10.3390/nu13051720
- Исаков В.А., Морозов С.В., Пилипенко В.И. Инновационные подходы к анализу состава рациона и диетотерапии функциональных заболеваний органов пищеварения. *Вопросы питания.* 2020;89(4):172-85 [Isakov VA, Morozov SV, Pilipenko VI. Innovative approaches to study food patterns in functional gastrointestinal disorders. *Vopr Pitan.* 2020;89(4):172-85 (in Russian)]. DOI:10.24411/0042-8833-2020-10051
- Tucker KL. Dietary patterns, approaches, and multicultural perspective. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2010;35(2):211-8. DOI:10.1139/H10-010
- Sasunova A, Morozov S, Isakov V. Food patterns analysis in patients with NAFLD provide better informational status compared to traditional nutritional assessment. *Hepatology.* 2020. DOI:10.1002/HEP.31579
- Sasunova AN, Morozov SV, Isakov VA. Dietary Patterns in Patients With Different Forms of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Current Developments in Nutrition.* 2021;5(Suppl. 2):450. DOI:10.1093/cdn/nzab038_062
- Сасунова А.Н., Морозов С.В., Соболев Р.В. Оценка эффективности использования специализированного пищевого продукта в составе диетотерапии пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. *Вопросы питания.* 2022;91(2):31-42 [Sasunova AN, Morozov SV, Sobolev RV, et al. Efficacy of newly developed food for special dietary use in the diet of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Voprosy pitaniia.* 2022;91(2):31-42 (in Russian)]. DOI:10.33029/0042-8833-2022-91-2-31-42
- Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.) [Guidelines МР 2.3.1.2432-08 "Norms of physiological needs for energy

- and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation" (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on December 18, 2008) (in Russian)].
21. Воробьева В.М., Воробьева И.С., Морозов С.В., и др. Специализированные пищевые продукты для диетической коррекции рациона больных с неалкогольным стеатогепатитом. *Вопросы питания*. 2021;90(2):100-9 [Vorobyeva VM, Vorobyeva IS, Morozov SV, et al. Specialized products for dietary correction of the diet of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Voprosy pitaniia*. 2021;90(2):100-9 (in Russian)]. DOI:10.33029/0042-8833-2021-90-2-100-109
 22. Morozov SV, Sasunova AN, Isakov VA. Dietary patterns in patients with simple steatosis and non-alcoholic steatohepatitis: prospective comparative trial. *UEG Journal*. 2021; 9(S8):660. DOI:10.1002/ueg2.12142
 23. Попова А.Ю., Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. О новых (2021) нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. *Вопросы питания*. 2021;90(4):6-19 [Popova AY, Tutelyan VA, Nikityuk DV. On the new (2021) Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation. *Voprosy pitaniia*. 2021;90(4):6-19 (in Russian)]. DOI:10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19
 24. Namazi N, Larijani B, Azadbakht L. Alpha-lipoic acid supplement in obesity treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Nutr*. 2018;37(2):419-28. DOI:10.1016/j.clnu.2017.06.002
 25. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-85. DOI:10.1056/NEJMoa0907929
 26. Castro-Barquero S, Ruiz-León AM, Sierra-Pérez M, et al. Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2020;12(10):2983. DOI:10.3390/nu12102983
 27. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl. 2):S76-99. DOI:10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1
 28. McGuire S. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services, Dietary Guidelines for Americans, 2010. 7th Edition, Washington, DC: U.S. Government Printing Office, January 2011. *Adv Nutr*. 2011;2(3):293-4. DOI:10.3945/an.111.000430
 29. Кропочев В.С., Морозов С.В., Ланцева М.А., и др. Анализ особенностей питания у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: результаты пилотного исследования. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):66-72 [Kropochev VS, Morozov SV, Lantseva MA, et al. Food patterns in Russian patients with gastroesophageal reflux disease: the results of pilot comparative study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(8):66-72 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000760
 30. Ланцева М.А., Сасунова А.Н., Власова А.В., и др. Особенности питания и артериальная гипертензия: есть ли взаимосвязь? *Терапевтический архив*. 2020;92(8):79-85 [Lantseva MA, Sasunova AN, Vlasova AV, et al. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(8):79-85 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000771
 31. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017;67(4):829-46. DOI:10.1016/j.jhep.2017.05.016
 32. Trovato FM, Catalano D, Martines GF, et al. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: the need of extended and comprehensive interventions. *Clin Nutr*. 2015;34(1):86-8. DOI:10.1016/j.clnu.2014.01.018
 33. Farhadnejad H, Darand M, Teymoori F, et al. The association of Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet with metabolic healthy and metabolic unhealthy obesity phenotypes. *Sci Rep*. 2019;9(1):18690. DOI:10.1038/s41598-019-55285-6
 34. Doustmohammadian A, Clark CCT, Maadi M, et al. Favorable association between Mediterranean diet (MeD) and DASH with NAFLD among Iranian adults of the Amol Cohort Study (AmolCS). *Sci Rep*. 2022;12(1):2131. DOI:10.1038/s41598-022-06035-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.05.2022



OMNIDOCTOR.RU



Сравнительная оценка эффективности нарлапревира в составе интерфероновой и безинтерфероновой схем лечения больных хроническим гепатитом С

И.П. Грушко^{✉1}, Е.Б. Романова², Т.И. Твердохлебова^{1,3}, М.Н. Гапон¹, С.Ю. Водяницкая³

¹ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия;

²МБУЗ «Городская больница №1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону», Ростов-на-Дону, Россия;

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

Цель. Дать сравнительную оценку эффективности применения нарлапревира в комбинации с пегилированным интерфероном-α2а (Пег-ИФН-α2а) и в безинтерфероновом режиме у больных хроническим гепатитом С (ХГС).

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование включены 187 пациентов, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 1b. Из них 107 человек (группа 1) получали нарлапревир по 200 мг 1 раз в сутки, ритонавир – по 100 мг 1 раз в сутки, Пег-ИФН-α2а – 180 мкг подкожно 1 раз в неделю и рибавирин в дозе, зависящей от массы тела (1000–1200 мг/сут) на протяжении 12 нед, после чего была продолжена стандартная «двойная» терапия (Пег-ИФН-α2а-α2а+рибавирин) до 24 нед. Больным группы 2 (n=80) противовирусную терапию проводили в безинтерфероновом режиме. Они получали нарлапревир в дозе 200 мг 1 раз в сутки, ритонавир – 100 мг 1 раз в сутки и даклатасвир – 60 мг 1 раз в сутки в течение 12 нед.

Результаты. При применении интерферонсодержащей схемы лечения устойчивый вирусологический ответ достигнут у 92,4% ранее не леченных больных ХГС и у 66,7% пациентов с «неудачным» опытом предыдущего курса лечения. В 5,6% случаев имело место досрочное прекращение терапии ввиду развития нежелательных реакций. Курс лечения нарлапревиром в безинтерфероновом режиме завершили 80 (100%) пациентов. Устойчивый вирусологический ответ зарегистрирован у 75 (90%) человек.

Заключение. Реальная клиническая практика свидетельствует о том, что применение нарлапревира в безинтерфероновом режиме не уступает по эффективности интерферонсодержащей схеме лечения и демонстрирует более благоприятный профиль безопасности.

Ключевые слова: хронический гепатит С, цирроз печени, противовирусная терапия, нарлапревир

Для цитирования: Грушко И.П., Романова Е.Б., Твердохлебова Т.И., Гапон М.Н., Водяницкая С.Ю. Сравнительная оценка эффективности нарлапревира в составе интерфероновой и безинтерфероновой схем лечения больных хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив.* 2022;94(8):979–984. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201774

ORIGINAL ARTICLE

Comparative evaluation of the effectiveness of narlaprevir in the composition of interferon and interferon-free treatment regimens for patients with chronic hepatitis C

Irina P. Grushko^{✉1}, Elena B. Romanova², Tatiana I. Tverdokhlebova^{1,3}, Marina N. Gapon¹, Svetlana Yu. Vodyanitskaya³

¹Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia;

²Semashko City Hospital No. 1, Rostov-on-Don, Russia;

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Aim. Our aim was to give a comparative assessment of the effectiveness of using narlaprevir in combination with pegylated interferon-alpha-2a (Peg-IFN-alpha-2a) and interferon-free mode in patients with chronic hepatitis C (CHC).

Materials and methods. The prospective cohort study included 187 patients infected with genotype 1b of hepatitis C virus. Of these, 107 (the 1st group of patients) received narlaprevir – 200 mg once a day, ritonavir – 100 mg once a day, Peg-IFN-alpha-2a – 180 mkg subcutaneously once a week and ribavirin at a dose depending on body weight (1000–1200 mg per day) for 12 weeks, and then the standart "dual" therapy (Peg-IFN-alpha-2a + ribavirin) was continued until 24 weeks. Patients of the 2nd group (n=80) received antiviral therapy in an interferon-free mode. They received narlaprevir – 200 mg once daily, ritonavir – 100 mg once daily, and daclatasvir – 60 mg once daily for 12 weeks.

Results. With the use of an interferon-containing treatment regimen, a sustained virological response was achieved in 92.4% of previous untreated patients with CH and in 66.7% patients with "unsuccessful" experience of the previous course of treatment. In 5.6% of cases, there was an early termination of treatment due to the development of adverse events. 80 (100%) patients completed the course of treatment with narlaprevir in the interferon-free mode. Sustained virological response was reached by 75 (90%) patients.

Conclusion. Real clinical practice indicates that the use of narlaprevir in the non-interferon mode is not inferior in efficiency to the interferon-containing treatment regimen and demonstrates a more favorable safety profile.

Keywords: chronic hepatitis C, liver cirrhosis, antiviral therapy, narlaprevir

For citation: Grushko IP, Romanova EB, Tverdokhlebova TI, Gapon MN, Vodyanitskaya SYu. Comparative evaluation of the effectiveness of narlaprevir in the composition of interferon and interferon-free treatment regimens for patients with chronic hepatitis C. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(8):979–984. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201774

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Грушко Ирина Павловна – мл. науч. сотр. лаб. санитарной микробиологии водных объектов и микробной экологии человека, врач-инфекционист ФБУН РНИИМП. Тел.: +7(903)461-47-72; e-mail: gip75@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1133-667X

Романова Елена Борисовна – д-р мед. наук, доц., врач-инфекционист инфекционного отд-ния №4 МБУЗ «ГБ №1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону». ORCID: 0000-0002-6885-6126

[✉]Irina P. Grushko. E-mail: gip75@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1133-667X

Elena B. Romanova. ORCID: 0000-0002-6885-6126

Введение

Во всем мире хронический гепатит С (ХГС) продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения в связи с высокой заболеваемостью и вероятностью наступления неблагоприятных исходов [1–3]. Разработанные в настоящее время высокоэффективные режимы противовирусной терапии (ПВТ) с применением препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) позволяют достигнуть устойчивого вирусологического ответа (УВО) в абсолютном большинстве (90–95%) случаев [4, 5]. Однако столь оптимистичные настроения нивелируются тем, что доступ к ПППД, выпуск которых осуществляется за рубежом, ограничен из-за их высокой стоимости [6].

Первым и пока единственным российским пероральным ингибитором NS3/4A-сериновой протеазы вируса гепатита С (HCV) является нарлапревир [7]. Его комбинация с бустиром ритонавиром позволяет существенно увеличить частоту регистрации УВО у пациентов с HCV генотипа 1b [8]. Кроме того, фармакокинетические характеристики указанной комбинации обеспечивают удобный для пациента режим приема – всего 1 раз в сутки [9]. Нельзя не отметить и фармакоэкономические преимущества нарлапревира перед другими ПППД. Так, при расчете затрат на проведение полного курса ПВТ с применением нарлапревира экономия составляет 35–38% [10].

Нарлапревир обладает синергизмом действия с пегилированным интерфероном- $\alpha 2a$ (Пег-ИФН- $\alpha 2a$)/рибавирином (РБВ) и даклатасвиром, что позволило успешно применять его как в составе интерферонсодержащих, так и безинтерфероновых схем лечения [11, 12]. При этом, несмотря на то что в соответствии с современными международными рекомендациями препараты ИФН- α и РБВ относятся к числу менее предпочтительных вариантов ПВТ [13], в Российской Федерации их пока еще продолжают применять [14].

Цель исследования – дать сравнительную оценку эффективности применения нарлапревира в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha 2a$ и в безинтерфероновом режиме у больных ХГС.

Материалы и методы

Дизайн и участники исследования

В проспективном когортном исследовании приняли участие 187 пациентов: 156 человек с ХГС и 31 – с циррозом печени (ЦП) класса А по классификации Чайлда–Пью.

При разработке дизайна исследования (рис. 1) мы учитывали современные рекомендации по лечению больных ХГС [15].

Условия проведения

Клинической базой для выполнения исследования послужил ростовский гепатологический центр МБУЗ «ГБ №1 им. Н.А. Семашко» г. Ростова-на-Дону.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- 1) возраст ≥ 18 лет;
- 2) обнаружение в крови РНК HCV генотипа 1b независимо от уровня вирусемии и стадии фиброза;

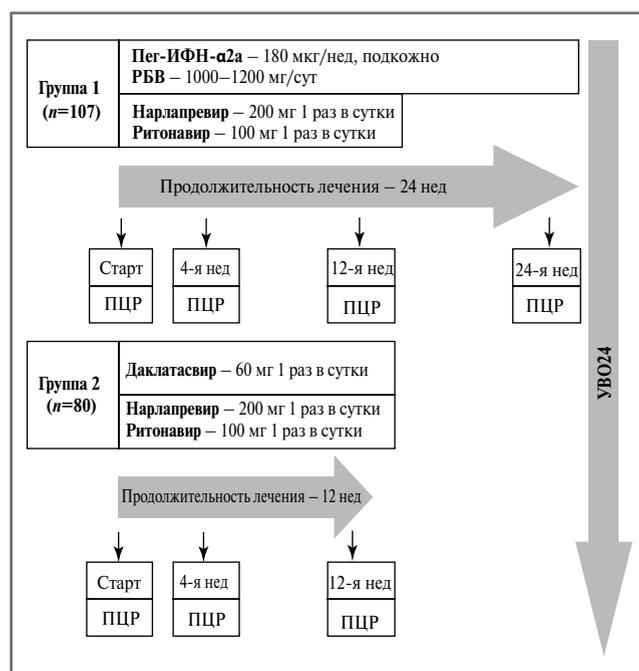


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Fig. 1. Study design.

- 3) отсутствие алкогольной и наркотической зависимости;
- 4) отсутствие микст-гепатита (HCV+HBV), ВИЧ-инфекции, а также тяжелых сопутствующих заболеваний с прогностически ограниченной продолжительностью жизни.

Анализ в подгруппах

В соответствии с задачами исследования нами сформированы 2 группы больных. В группу 1 ($n=107$) вошли пациенты, которые получали нарлапревир в дозе 200 мг 1 раз в сутки, ритонавир – 100 мг 1 раз в сутки, Пег-ИФН- $\alpha 2a$ – 180 мкг подкожно 1 раз в неделю и РБВ в дозе, зависящей от массы тела (1000–1200 мг/сут) в течение 12 нед, после чего была продолжена стандартная «двойная» терапия (Пег-ИФН- $\alpha 2a$ +РБВ) до 24 нед. Больным группы 2 ($n=80$) ПВТ проводили в безинтерфероновом режиме. Они получали нарлапревир в дозе 200 мг 1 раз в сутки, ритонавир – 100 мг 1 раз в сутки и даклатасвир – 60 мг 1 раз в сутки на протяжении 12 нед.

Методы оценки целевых показателей

Об эффективности ПВТ судили по частоте достижения УВО через 24 нед после завершения лечения. Уровень РНК HCV определяли с помощью «TagMan HCV Quantitative Test v. 2.0» (Roche Diagnostics, Швейцария) с порогом аналитической чувствительности в 15 МЕ/мл.

В ходе ПВТ осуществляли клинико-лабораторный мониторинг, включавший:

- 1) осмотр пациента и клинический анализ крови 1 раз в 2 нед;

Твердохлебова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, доц., дир. ФБУН РНИИМП, доц. каф. эпидемиологии ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0002-3912-0291

Гапон Марина Николаевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. санитарной микробиологии водных объектов и микробной экологии человека ФБУН РНИИМП. ORCID: 0000-0002-8535-2667

Водяницкая Светлана Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. эпидемиологии ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0002-2175-4261

Tatiana I. Tverdokhlebova. ORCID: 0000-0002-3912-0291

Marina N. Gapon. ORCID: 0000-0002-8535-2667

Svetlana Yu. Vodyanitskaya. ORCID: 0000-0002-2175-4261

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование**Table 1. Initial characteristics of patients, included in the study**

Показатели	Группа 1 (n=107)	Группа 2 (n=80)
Средний возраст, годы	47,6±1,2	44,1±1,3
Диапазон возраста, годы	18–71	19–76
Мужчины/женщины, n (%)	58 (54,2)/49 (45,8)	38 (47,5)/42 (52,5)
АЛТ≥3 раза выше границы нормы, n (%)	10 (9,3)	8 (10,0)
Тромбоциты <150,0×10 ⁹ /л, n (%)	22 (20,6)	17 (20,0)
РНК HCV >500 тыс. МЕ/мл, n (%)	43 (40,2)	37 (46,3)
Средний уровень вирусной нагрузки, lg МЕ/мл	6,1±0,3	6,4±0,5
Генотип 1b, n (%)	107 (100)	80 (100)
ЦП, n (%)	16 (14,9)	15 (18,8)
«Неудачный» предыдущий опыт ПВТ, n (%)	9 (6,2)	7 (8,8)

Таблица 2. Причины досрочного прекращения лечения у пациентов, получавших нарлапревир в составе интерферонсодержащей схемы терапии**Table 2. Reasons for early termination of treatment in patients receiving narlaprevir as part of an interferon-containing regimen**

НР	Частота, абс. (%)
Анемия	1 (0,9)
Фебрильная нейтропения	1 (0,9)
Депрессивные состояния	2 (1,9)
Отказ пациентов от лечения из-за выраженного астенического синдрома	2 (2,8)

- 2) биохимическое исследование крови – общий и связанный билирубин, активность аланин- (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы – 1 раз в 2 нед;
- 3) оценку профиля безопасности – контроль развития нежелательных реакций (НР), в том числе тестирование пациентов по шкале депрессии Бека (для получавших препараты ИФН-α);
- 4) качественное определение уровня РНК HCV после 4 и 12-й недель лечения, а у пациентов, получавших ПВТ с применением интерферонсодержащих схем – дополнительно после 24-й недели лечения.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных производили с применением программного обеспечения Statistica v. 10.0 for Windows XP (StatSoft Inc., США). В работе использованы описательная статистика (среднее арифметическое, стандартная ошибка среднего, медиана), *t*-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По своим исходным характеристикам (пол, возраст, удельная масса тела пациентов с «продвинутыми» стадиями фиброза печени FIII–IV, а также уровень вирусной нагрузки) группы оказались полностью сопоставимы (табл. 1).

Из табл. 1 следует, что в обеих группах соотношение пациентов по полу было практически одинаковым. Преобладали лица трудоспособного возраста. Удельный вес пациентов с ЦП в сравниваемых группах не имел статистически значимых различий и составил 14,9 и 18,8% соответственно ($p > 0,05$). «Неудачный» опыт предыдущего курса лечения имели 6,2% пациентов группы 1 и 8,8% больных группы 2 ($p > 0,05$).

Проведенные исследования показали, что при ПВТ с применением нарлапревира в комбинации с Пег-ИФН-α2а/РБВ происходит быстрое снижение вирусной нагрузки. Так, уже через 2 нед от начала терапии РНК HCV не определялась у 74,8% больных. Аналогичные результаты получены в группе пациентов, получавших нарлапревир в комбинации с даклатасвиром и ритонавиром. К указанному сроку лечения авиремия была достигнута у 83,8% больных ($p > 0,05$).

Ранний вирусологический ответ получен у 105 (98,1%) пациентов, лечившихся с применением нарлапревира в составе интерферонсодержащей схемы ПВТ, и у 77 (96,3%) больных, получавших лечение в безинтерфероновом режиме ($p > 0,05$).

Полный курс ПВТ завершил 101/107 (94,4%) пациентов, которым назначили нарлапревир в комбинации с Пег-ИФН-α2а/РБВ. В ходе лечения регистрировали НР, которые полностью соответствовали тем, что обычно возникают при проведении стандартной «двойной» терапии ХГС с применением Пег-ИФН-α2а/РБВ. К их числу относятся лихорадка, слабость, РБВ-индуцированные тромбоцитоз и нейтропения. Причинами досрочного прекращения лечения в нашем исследовании стали РБВ-индуцированная анемия с концентрацией гемоглобина 76 г/л ($n=1$), фебрильная нейтропения ($n=1$), депрессивные состояния ($n=2$) и выраженный астенический синдром с категорическим отказом от продолжения лечения ($n=2$; табл. 2). Таким образом, частота НР, потребовавших отмены ПВТ, составила 5,6%.

В то же время случаев досрочной отмены лечения среди больных, получавших ПВТ в безинтерфероновом режиме, не зарегистрировано. Однако при оценке профиля безопасности схемы нарлапревир/даклатасвир мы учитывали любые изменения в самочувствии и отклонения со стороны лабораторных показателей.

Обращает на себя внимание, что в этой группе пациентов НР возникали не ранее 4-й недели лечения. Их выраженность была незначительной. Так, у 6 (7,5%) больных наблюдали умеренные боли в эпигастрии. Слабость отмечали 12 (15%) пациентов. При этом ни у кого из наблюдавшихся нами больных не зарегистрировано отрицательной динамики со стороны лабораторных показателей.

При оценке динамики активности АЛТ (рис. 2) установлено, что к 12-й неделе лечения среднее значение этого показателя в группе пациентов, получавших нарлапревир в комбинации с Пег-ИФН- α 2а и РБВ, оказалось статистически значимо более высоким, чем при применении нарлапревира с даклатасвиром ($92,5 \pm 7,6$ и $41,4 \pm 5,8$ Е/л соответственно; $p < 0,0001$).

Однако при сравнительном анализе частоты УВО через 24 нед после завершения ПВТ (УВО24) мы установили, что эффективность изученных нами схем лечения практически одинакова (рис. 3). В нашем исследовании частота УВО24 в общей группе пациентов, получавших нарлапревир в комбинации с Пег-ИФН- α 2а/РБВ, составила 92,4%, а в группе сравнения – 90% ($p > 0,05$).

При анализе частоты регистрации УВО24 у ранее леченных пациентов получены следующие данные: у больных, получавших нарлапревир в комбинации с Пег-ИФН- α 2а, частота УВО24 составила 66,7%. При неэффективности предшествовавшей терапии в другой группе больных этот показатель оказался равным 71,4%, демонстрируя отсутствие значимых различий между сравниваемыми группами ($p > 0,05$).

Отдельному анализу подвергли частоту достижения УВО24 у больных ЦП. Как показали проведенные исследования, в обеих группах пациентов с ЦП она оказалась довольно низкой. Так, у больных, получавших нарлапревир в комбинации с Пег-ИФН- α 2а, она составила 31,5%, а при использовании безинтерферонового режима ПВТ – лишь 20%.

Обсуждение

В настоящее время для больных ХГС предложены различные как интерферонсодержащие, так и безинтерфероновые схемы ПВТ [15]. Появились научные данные о высокой эффективности нарлапревира – единственного российского перорального ингибитора NS3/4A-сериновой протеазы HCV. Указанный препарат может применяться для лечения больных ХГС, вызванным HCV 1b-генотипа в комбинации как с Пег-ИФН- α 2а/РБВ, так и с даклатасвиром.

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о высокой эффективности нарлапревира и в комбинации с Пег-ИФН- α 2а/РБВ, и с даклатасвиром, но только на ранних стадиях болезни (F1–F2 по шкале фиброза METAVIR). При этом ни одна из исследованных схем лечения не имеет никаких преимуществ перед другой в плане эффективности.

Что касается прогноза эффективности нарлапревира, то, по полученным нами данным, единственным предиктором «безуспешности» лечения является наличие ЦП.

Также важно отметить, что, в отличие от комбинации нарлапревира с Пег-ИФН- α 2а, применение нарлапревира в безинтерфероновом режиме имеет более благоприятный профиль безопасности.

Заключение

Реальная клиническая практика свидетельствует о том, что применение нарлапревира в безинтерфероновом режиме не уступает по эффективности интерферонсодержащей схеме лечения и демонстрирует более благоприятный профиль безопасности. С максимальной эффективностью указанные схемы лечения в равной степени могут применяться на доцирротической стадии болезни (F1–F2 по шкале фиброза METAVIR) и у пациентов, ранее не получавших ПВТ.

Авторы выражают благодарность специалистам Ростовского городского гепатологического центра МБУЗ

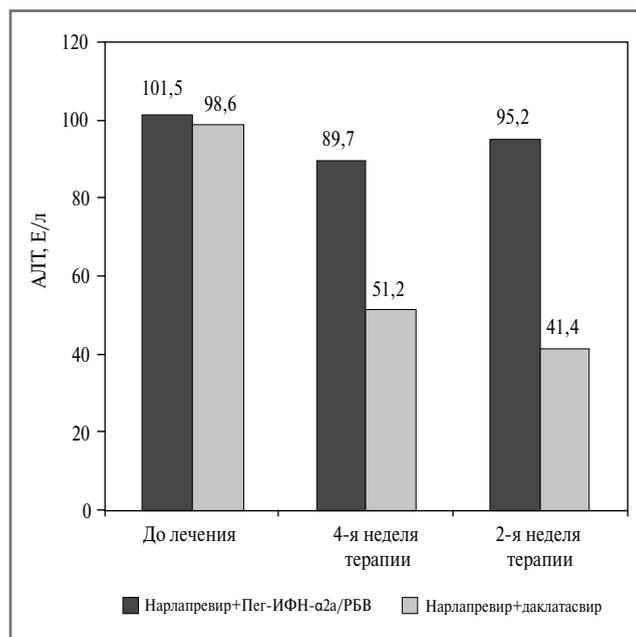


Рис. 2. Динамика средних показателей активности АЛТ до лечения и в различные сроки ПВТ.

Fig. 2. Dynamics of average ALT levels before treatment and at different times of antiviral therapy.

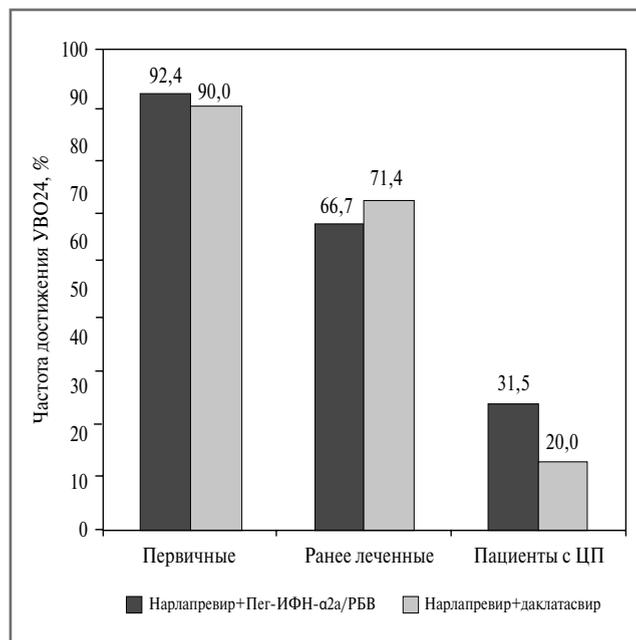


Рис. 3. Частота достижения УВО24 у различных категорий пациентов.

Fig. 3. The incidence of SVR24 in different patient categories.

«ГБ №1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону» за помощь в организации и проведении исследования.

The authors express their gratitude to the specialists of the Rostov City Hepatological Center, "Semashko City Hospital No. 1", Rostov-on-Don, Russia, for help in organizing and conducting the study.

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

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

Источник финансирования. Финансирование осуществлялось в рамках территориальной программы Рос-

товского областного фонда обязательного медицинского страхования (РОФОМС).

Funding source. Financing was carried out within the framework of the territorial program of the Rostov Regional Compulsory Medical Insurance Fund.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
 НР – нежелательные реакции
 ПВТ – противовирусная терапия
 Пер-ИФН-α2а – пегилированный интерферон-α2а
 ПППД – препараты прямого противовирусного действия

РБВ – рибавирин
 УВО – устойчивый вирусологический ответ
 ХГС – хронический гепатит С
 ЦП – цирроз печени
 HCV – hepatitis C virus (вирус гепатита С)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Михайлов М.И., Юшук Н.Д., Малинникова Е.Ю., и др. Вирусные гепатиты – проблема общественного здоровья в Российской Федерации (проект программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов). ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. *Вестник ВШОУЗ*. 2018;2(12):20-9 [Mikhaylov MI, Yushchuk ND, Malinnikova EYu, et al. Viral hepatitis as public health problem in the Russian Federation (a design program for the control and elimination of viral hepatitis). *Vestnik VSHOUZ*. 2018;2(12):20-9 (in Russian)]. DOI:10.24411/2411-8621-2018-12002
2. Мазина Н.К., Мазин П.В. Современные подходы к решению проблем лечения вирусных гепатитов (обзор). *Вятский медицинский вестник*. 2017;3(55):73-8. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-resheniyu-problem-lecheniya-virusnyh-gepatitov>. Ссылка активна на 24.07.2022 [Mazina NK, Mazin PV. Modern approaches to problems of viral hepatitis treatment (review). *Medical Newsletter of Vyatka*. 2017;3(55):73-8. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-resheniyu-problem-lecheniya-virusnyh-gepatitov>. Accessed: 24.07.2022 (in Russian)].
3. Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Мамонова Н.А., и др. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. *Терапевтический архив*. 2015;87(11):5-10 [Chulanov VP, Pimenov NN, Mamonova NA, et al. Chronic hepatitis C in Russia: current challenges and prospects. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(11):5-10 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201587115-10
4. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/predpr/news_predpr.php?ELEMENT_ID=18523&sphrase_id=4220575. Ссылка активна на 24.07.2022 [Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Available at: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/predpr/news_predpr.php?ELEMENT_ID=18523&sphrase_id=4220575. Accessed: 24.07.2022 (in Russian)].
5. Бацких С.Н. Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С: смена препаратов или новая парадигма лечения? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(4):23-31. Режим доступа: http://old-gastro-j.ru/files/_2014_4_s3_1417779180.pdf. Ссылка активна на 24.07.2022 [Batskikh SN. Interferon-free therapy for chronic hepatitis C: drug change or new treatment paradigm? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):23-31. Available at: http://old-gastro-j.ru/files/_2014_4_s3_1417779180.pdf. Accessed: 23.11.2021 (in Russian)].
6. Рудакова А.В., Гусев Д.А., Усков А.Н., и др. Фармакоэкономические аспекты терапии ХГС (1 генотип) у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты. *Журнал инфектологии*. 2017;9(2):101-10 [Rudakova AV, Gusev DA, Uskov AN, et al. Cost-effectiveness of antiviral therapy in treatment-naive patients with chronic hepatitis C (genotype 1). *Journal Infectology*. 2017;9(2):101-10 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2017-9-2-101-110
7. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Знойко О.О., и др. Эффективность и безопасность отечественного ингибитора протеазы нарлапревира у первичных и ранее леченных пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа, без цирроза печени (результаты исследования PIONEER). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):41-51 [Mayevskaya MV, Ivashkin VT, Znoyko OO, et al. Efficacy and safety of the Russian protease inhibitor narlaprevir at treatment-naive and earlier treated noncirrhotic patients with the 1st genotype chronic hepatitis C (PIONEER study). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(6):41-51 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-6-41-51
8. Бакулин И.Г. Нарлапревир – отечественный препарат прямого противовирусного действия для лечения хронического гепатита С. Результаты исследования PIONEER. *Поликлиника*. 2016;5(1):52-4. Режим доступа: <https://medi.ru/info/13342/> Ссылка активна на 24.07.2022 [Bakulin IG. Narlaprevir – domestic direct antiviral agent for chronic hepatitis C treatment. PIONEER study results. *Poliklinika*. 2016;5(1):52-54. Available at: <https://medi.ru/info/13342/>. Accessed: 24.07.2022 (in Russian)].
9. Бурневич Э.З., Тихонова Ю.Н., Щаницина С.Е. Нарлапревир, бустированный ритонавиром, в комбинации с пегилированным интерфероном-α и рибавирином в лечении хронического гепатита С. *Клиническая фармакология и терапия*. 2014;23(5):34-9. Режим доступа: <https://medi.ru/info/13344/>. Ссылка активна на 24.07.2022 [Burnevitch EZ, Tikhonova NYu, Shanitsina SE. Narlaprevir/ritonavir with peginterferon/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2014;23(5):34-9. Available at: <https://medi.ru/info/13344/>. Accessed: 24.07.2022 (in Russian)].
10. Рудакова А.В., Гусев Д.А., Усков А.Н., и др. Ингибитор протеазы нарлапревир в терапии хронического гепатита С 1 генотипа у пациентов, ранее не получавших противовирусную терапию, без цирроза: фармакоэкономические аспекты. *Журнал инфектологии*. 2017;9(1):100-3 [Rudakova AV, Gusev DA, Uskov AN, et al. Protease inhibitor narlaprevir in therapy of hepatitis C virus genotype 1 infection in treatment-naive patients without cirrhosis: pharmacoeconomic evaluation. *Journal Infectology*. 2017;9(1):100-3 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2017-9-100-103
11. de Bruijne J, Bergmann JF, Reesink HW, et al. Antiviral activity of narlaprevir combined with ritonavir and pegylated interferon in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*. 2010;52(5):1590-9. DOI:10.1002/hep.23899
12. Бурневич Э.З., Гусев Д.А., Знойко О.О., и др. Эффективность и безопасность нарлапревира/ритонавира в комбинации с даклатасвиром у ранее не получавших противовирусную терапию больных хроническим гепатитом С без цирроза печени, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 1b. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(4):35-9. Режим доступа:

- <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-4/effektivnost-i-bezopasnost-narlaprevira-ritonavira-v-kombinatsii-s-daklatasvirom-u-ranee-ne-poluchavshih-protivovirusnyu-terapiyu-bolnyh-hronicheskim-gepatitom-s-bez-tsirroza-pecheni-infitsirovannyh/> Ссылка активна на 24.07.2022 [Burnevich EZ, Gusev DA, Znoyko OO, et al. Efficacy and safety of narlaprevir/ritonavir and daclatasvir combination in the treatment naive, noncirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 1b. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;27(4):35-9. Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-4/effektivnost-i-bezopasnost-narlaprevira-ritonavira-v-kombinatsii-s-daklatasvirom-u-ranee-ne-poluchavshih-protivovirusnyu-terapiyu-bolnyh-hronicheskim-gepatitom-s-bez-tsirroza-pecheni-infitsirovannyh/>. Accessed: 24.07.2022 (in Russian)].
13. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020. Available at: <https://www.easl.eu/publication/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2020/>. Accessed: 24.07.2022.
14. Жданов К.В., Козлов К.В. Клинические преимущества и экономическая эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С в условиях бюджетного здравоохранения. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия*. 2016;8(2):77-83 [Zhdanov KV, Kozlov KV. Clinical benefits and cost-effectiveness of antiviral therapy for chronic hepatitis C under governmental funding of health care. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2016;8(2):77-83 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2016-8-2-77-83
15. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С. Под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 [Rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu vzroslykh bol'nykh gepatitami В i Ts. Pod red. VT Ivashkina, ND Yushchuka. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию/The article received: 02.12.2021



OMNIDOCTOR.RU



Эзофагопротективная терапия у пациентов с эрозивным эзофагитом

Н.В. Бакулина¹, С.В. Тихонов¹, Ю.Г. Топалова^{✉1}, Т.А. Ильчишина², Р.В. Васильев³

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

²ООО «СМ-Клиника», Санкт-Петербург, Россия;

³Сеть многопрофильных клиник «ОСНОВА», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Сравнить эффективность 4-недельной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) и 4-недельной комбинированной терапии ИПП и эзофагопротектором Альфазокс (натрия гиалуронат, хондроитина сульфат, поллоксамер 407) у пациентов с эрозивным эзофагитом (ЭЭ) любой степени по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации.

Материалы и методы. В исследовании на базе клиники Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» принял участие 81 пациент с ЭЭ А–С по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации (1994 г.). Методом рандомизации пациенты распределены в контрольную группу – 40 пациентов (пантопразол 40 мг 1 раз в сутки) и группу вмешательства – 41 пациент (пантопразол 40 мг 1 раз в сутки + Альфазокс 1 пакетик 4 раза в сутки). Терапия осуществлялась на протяжении 4 нед. У всех пациентов до и после терапии оценивалась частота и выраженность основных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), проводилась эзофагогастроуденоскопия. **Результаты.** Выявлено преимущество комбинированной терапии перед стандартной монотерапией ИПП у пациентов с ЭЭ. По результатам контрольной эзофагогастроуденоскопии заживление эрозий слизистой пищевода наблюдалось у 39 из 41 (95,1%) пациента в группе вмешательства и 32 из 39 (82,1%) пациентов в группе контроля. Доля пациентов, у которых отмечалось улучшение эндоскопической картины после лечения в течение 4 нед как минимум на 1 уровень по Лос-Анджелесской классификации, была достоверно выше в группе сравнения – 41 (100%) пациент, в то время как в контрольной группе – 33 (85%) пациента; $p < 0,009$. После лечения в группе комбинированной терапии отмечалась меньшая частота возникновения ($p < 0,01$) и выраженности ($p < 0,01$) изжоги. Такие же результаты демонстрирует комбинированная терапия относительно симптома – отрыжка воздухом: в исследовательской группе после лечения этот симптом возникал реже ($p = 0,014$), его выраженность была значительно меньше, чем в группе контроля ($p < 0,01$). В исследовательской группе статистически значимо уменьшилась потребность в терапии антацидами по требованию.

Заключение. В проведенном исследовании с участием 81 пациента с эрозивной ГЭРБ продемонстрированы преимущества комбинированной терапии. Добавление к терапии ИПП медицинского изделия Альфазокс повышает ее клиническую и эндоскопическую эффективность. Данное позитивное влияние ассоциировано с эзофагопротективными свойствами препарата, основанными на уникальных фармакодинамических характеристиках. Комбинированная терапия ГЭРБ предпочтительна у пациентов с ЭЭ. В исследованиях показана целесообразность применения препарата Альфазокс при недостаточной эффективности классической кислотосупрессивной терапии ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эзофагопротектор, Альфазокс, комбинированная терапия, изжога, эпителизация эрозий

Для цитирования: Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Топалова Ю.Г., Ильчишина Т.А., Васильев Р.В. Эзофагопротективная терапия у пациентов с эрозивным эзофагитом. Терапевтический архив. 2022;94(8):985–991. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201828

ORIGINAL ARTICLE

Esophagoprotective therapy in patients with erosive esophagitis

Natalia V. Bakulina¹, Sergey V. Tikhonov¹, Yulia G. Topalova^{✉1}, Tatiana A. Ilchishina², Roman V. Vasiliev³

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

²SM-Clinic, Saint Petersburg, Russia;

³Network of Multidisciplinary Clinics “OSNOVA”, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the advantages of using combined therapy of proton-pump inhibitors (PPIs) and esophagoprotector in comparison with basic therapy of PPIs for 4 weeks based on the results of changes in the endoscopic picture. To compare the effectiveness of 4-week PPI therapy and 4-week combination therapy with PPI and esophagoprotector Alfa-soxx (sodium hyaluronate, chondroitin sulfate, poloxamer 407) in patients with erosive esophagitis (EE) of any degree according to the Los Angeles Endoscopic Classification.

Materials and methods. 81 patients with EE A–C according to the Los Angeles endoscopic classification (1994) was enrolled in the study on the basis of the clinic of Peter the Great, Mechnikov North-Western State Medical University. By computer randomization, patients were divided into the control group – 40 patients (pantoprazole 40 mg 1 time per day) and the intervention group – 41 patients (pantoprazole 40 mg 1 time per day + Alfa-soxx 1 sachet qid). The therapy was carried out for 4 weeks. In all patients before and after therapy, the frequency and severity of the main symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD) were assessed, esophagogastroduodenoscopy was performed.

Results. The advantage of combination therapy over standard PPI monotherapy in patients with EE was revealed. According to the results of the control endoscopy, healing of erosions of the esophageal mucosa was observed in 39 out of 41 (95.1%) patients in the intervention group and 32 out of 39 (82.1%) in the control group. The proportion of patients who showed an improvement in the endoscopic picture before and after treatment for 4 weeks by at least 1 level according to the Los Angeles classification was significantly higher in the comparison group – 41 patients (100%), while in the control group 33 patients (85%); $p < 0.009$. After treatment, the combination therapy group had a lower incidence ($p < 0.01$) and severity of heartburn ($p < 0.01$). The same results are demonstrated by combination therapy regarding the symptom – belching of air: in the study group after treatment, this symptom occurred less frequently ($p = 0.014$), its severity was significantly less than in the control group ($p < 0.01$). There was a statistically significant decrease in the need for on-demand antacid therapy in the study group.

Conclusion. In this study involving 81 patients with erosive GERD, the benefits of combination therapy were demonstrated. The addition of Alfa-soxx medical device to PPI therapy increases the clinical and endoscopic efficacy of therapy. This positive effect is associated with the esophagoprotective properties of the drug, based on unique pharmacodynamic characteristics. Combination therapy for GERD is preferred in patients with EE. Studies have shown the expediency of using Alfa-soxx in case of insufficient effectiveness of classical acid-suppressive therapy for GERD.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, esophagoprotector, Alfa-soxx, combination therapy, heartburn, epithelization of erosions

For citation: Bakulina NV, Tikhonov SV, Topalova YuG, Ilchishina TA, Vasiliev RV. Esophagoprotective therapy in patients with erosive esophagitis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(8):985–991. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201828

Информация об авторах / Information about the authors

✉Топалова Юлия Геннадьевна – аспирант каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(911)229-47-84; e-mail: topalova.julias@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3999-6848

✉Yulia G. Topalova. E-mail: topalova.julias@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3999-6848

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одно из наиболее частых заболеваний в терапевтической и гастроэнтерологической практике [1]. Распространенность ГЭРБ варьирует от 8,8 до 33,1%, однако истинную распространенность сложно оценить, поскольку лишь 1/4 пациентов, имеющих симптомы рефлюкса, обращаются к врачу [1–5]. Согласно многоцентровому исследованию «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) изжога различной частоты и интенсивности наблюдается практически у 1/2 населения, рефлюксная болезнь диагностируется у 13,3%, ее распространенность увеличивается с возрастом, пациентов старших возрастных групп чаще беспокоит регургитация и реже – изжога [6, 7].

Лечение ГЭРБ – поэтапный и комплексный процесс, включающий модификацию образа жизни, соблюдение диеты, нормализацию массы тела, отказ от вредных привычек [8]. Основные цели лечения – устранение симптомов, улучшение качества жизни, заживление поврежденной слизистой, профилактика осложнений (кровотечения, развития пищевода Барретта, аденокарциномы пищевода) [1, 9].

Согласно современным представлениям о патогенезе причиной ГЭРБ являются не только гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), но и патологические процессы на уровне слизистой дистального отдела пищевода. Повреждение апикальных соединительных комплексов, снижение экспрессии белков плотных контактов и белков клеточной адгезии обуславливают расширение межклеточных промежутков, что способствует проникновению рефлюктата в глубокие слои слизистой. Снижение секреции муцинов – дополнительный фактор, предрасполагающий к развитию эрозивного эзофэгита (ЭЭ) [1–16].

Лечение ГЭРБ должно быть направлено на уменьшение частоты и продолжительности ГЭР, снижение агрессивности рефлюктата, улучшение пищевода клиренса, защиту слизистой дистального отдела пищевода [1].

Большинство применяемых для лечения ГЭРБ препаратов снижают агрессивность рефлюктата и время его экспозиции в пищеводе. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) уменьшают кислотность ГЭР, их частоту и продолжительность, объем рефлюктата. Антациды и альгинаты способствуют химическому клиренсу пищевода и нейтрализуют кислотный карман. Урсодезоксихолевая кислота уменьшает агрессивность рефлюктата при дуоденогастроэзофагеальных забросах [1, 17]. Прокинетики нормализуют моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта, однако, согласно рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологов от 2022 г., их назначение целесообразно при наличии гипомоторных нарушений желудка у пациентов с ГЭРБ [18].

Защиту слизистой пищевода обеспечивает группа препаратов эзофагопротекторов. Эффективность пленкообразующих гастропротекторов дискуссионна [17], так как молекулы лекарственных препаратов находятся в пищеводе кратковременно в силу моторики и химического

клиренса пищевода. Таким образом, большинство препаратов не может длительное время контактировать со слизистой дистального отдела пищевода и реализовывать свое топическое действие. Эти проблемы решаются при использовании эзофагопротектора Альфазокс.

Альфазокс – медицинское изделие, включающее смесь низкомолекулярной гиалуроновой кислоты (ГК) и низкомолекулярного хондроитина сульфата (ХС) в полоксамере 407 [19]. Полоксамер 407 – поверхностно-активное вещество, обладающее выраженными биоадгезивными свойствами и опосредующее длительный стабильный контакт ГК и ХС с эпителием пищевода. Топическое действие ГК и ХС доказано в эксперименте, заключается во встраивании молекул в состав протеогликана на поверхности эпителия, восстановлении барьерной функции и улучшении презептальной защиты [20]. В эксперименте *ex vivo* проникновение красителя эванса синего, свидетельствующее о повышенной проницаемости слизистой пищевода после воздействия соляной кислоты и пепсина, в случае предварительного орошения слизистой Альфазоксом не наблюдалось. Кратковременное отмывание слизистой физиологическим раствором не сопровождалось прекращением эзофагопротективного действия [21].

Эффективность и безопасность медицинского изделия Альфазокс доказана в серии клинических исследований, включая проведенные в 2020–2021 гг. на базе Омского медицинского университета и Московского клинического научно-образовательного центра им. А.С. Логинова. В данных работах проводилось сравнение монотерапии ИПП и комбинированной терапии ИПП с препаратом Альфазокс у пациентов с ГЭРБ [22, 23]. Представленное в данной публикации исследование имело схожий дизайн с упомянутыми работами, однако отличалось большей выборкой – 81 пациент с ЭЭ А–С степеней по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации.

Исследование на базе клиники Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» проходило с февраля 2020 по январь 2022 г. Исследование проводилось в соответствии с правилами надлежащей клинической практики. До начала исследования было одобрено локальным этическим комитетом (протокол №12 от 11.12.2019). Все пациенты до включения в исследование подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Цель исследования – сравнить эффективность 4-недельной терапии ИПП и 4-недельной комбинированной терапии ИПП и эзофагопротектором Альфазокс у пациентов с ЭЭ любой степени по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации.

Материалы и методы

В исследование принял участие 81 пациент с ЭЭ А, В, С степеней по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации (1994 г.) [24].

Критерии включения в исследование:

- пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 75 лет;

Бакулина Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, зав. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4075-4096

Тихонов Сергей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0001-5720-3528

Ильчишина Татьяна Алексеевна – канд. мед. наук, вед. гастроэнтеролог ООО «СМ-Клиника». ORCID: 0000-0002-2327-5248

Васильев Роман Владимирович – зав. центром гастроэнтерологии и эндоскопии Сети многопрофильных клиник «ОСНОВА». ORCID: 0000-0001-8289-4420

Natalia V. Bakulina. ORCID: 0000-0003-4075-4096

Sergey V. Tikhonov. ORCID: 0000-0001-5720-3528

Tatiana A. Ilchishina. ORCID: 0000-0002-2327-5248

Roman V. Vasiliev. ORCID: 0000-0001-8289-4420

Таблица 1. Общие сведения о больных, включенных в исследование**Table 1. General information about patients included in the study**

Параметр	Исследовательская группа (n=41)		Контрольная группа (n=40)	
	Мужчины – 25	Женщины – 16	Мужчины – 19	Женщины – 21
Пол				
Возраст (лет), медиана [Q1; Q3]	45,0 [35,0; 54,0]		45,5 [29,8; 58,8]	
ИМТ (кг/м ²), медиана [Q1; Q3]	27,9 [25,8; 31,5]		26,6 [24,8; 28,8]	
Длительность заболевания (лет), медиана [Q1; Q3]	5,0 [3,0; 15,0]		5,5 [2,0; 12,75]	
Рефлюкс-эзофагит (Лос-Анджелесская классификация)	A	19 (46%)	24 (60%)	
	B	20 (49%)	14 (35%)	
	C	2 (5%)	2 (5%)	

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

- амбулаторные и стационарные пациенты с ЭЭ любой степени по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации;
- наличие хотя бы одного из представленных симптомов ГЭРБ – изжога, регургитация, загрудинная боль, отрыжка в течение не менее 3 мес и возникающая не менее 3 раз в неделю за прошедший месяц до начала скринингового визита.

Критерии не включения пациентов:

- пищевод Барретта;
- язва желудка или двенадцатиперстной кишки;
- перенесенные оперативные вмешательства на желудке или объемные операции на желудочно-кишечном тракте, за исключением удаления желчного пузыря;
- случаи гиперчувствительности или непереносимости ГК, ХС, поллоксамера 407 или пантопразола в анамнезе;
- противопоказания к эндоскопическому исследованию;
- беременность, период грудного вскармливания или неиспользование методов контрацепции у женщин фертильного возраста;
- рефрактерность к терапии препаратами группы ИПП в анамнезе.

Методом компьютерной рандомизации пациенты распределены на контрольную группу (прием пантопразола 40 мг 1 раз в сутки утром за 30 мин до еды в течение 4 нед) и исследовательскую группу (прием пантопразола 40 мг 1 раз в сутки утром за 30 мин до еды и Альфазокса 10 мл через 60 мин после 3 основных приемов пищи и на ночь в течение 4 нед). Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, длительности заболевания, а также выраженности рефлюкс-эзофагита (табл. 1).

Всем пациентам до начала и через 4 нед терапии оценивали выраженность и частоту возникновения симптомов ГЭРБ: изжоги, отрыжки, регургитации, одинофагии, дисфагии и нарушения ночного сна. Для оценки выраженности симптомов использовалась 5-балльная шкала Likert: 0 – симптом отсутствует; 1 – симптом причиняет небольшое беспокойство; 2 – симптом причиняет беспокойство; 3 –

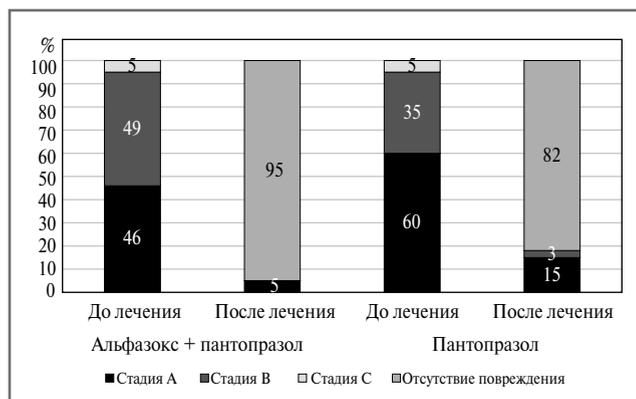


Рис. 1. Динамика заживления эрозий в исследуемой и контрольной группах по Лос-Анджелесской классификации (1994 г.).

Fig. 1. Dynamics of erosion healing in the study and control groups according to the Los Angeles classification (1994).

симптом причиняет сильное беспокойство и мешает повседневной деятельности; 4 – непереносимый симптом, не позволяющий осуществлять повседневную деятельность.

Частота симптома оценивалась по шкале: 0 – 0 дней в неделю; 1 – 1 день в неделю; 2 – 2–3 дня в неделю; 3 – 4–7 дней в неделю.

Всего 39 пациентам из контрольной группы и 41 пациенту из исследовательской группы после 4 нед терапии проведены контрольные эзофагогастроэноскопии (ЭГДС), 1 пациент из контрольной группы отказался от повторной ЭГДС. Полученные в исследовании данные обрабатывались с использованием стандартного пакета программы Statistica 10 методами параметрической и непараметрической статистики (критерий χ^2 Пирсона, U-тест Манна-Уитни для независимых выборок и критерий Вилкоксона для зависимых выборок). Критический уровень значимости (p) нулевой статистической гипотезы принимали равным менее 0,05.

Результаты

По результатам исследования выявлено явное преимущество комбинированной терапии ГЭРБ перед стандартной монотерапией ИПП. Как показывает рис. 1, по результатам контрольной ЭГДС полное заживление эрозий слизистой оболочки пищевода наблюдалось у 39 из 41 (95,1%) пациента в исследуемой группе и 32 из 39 (82,1%) пациентов контрольной группы. У 2 (5%) пациентов в исследуемой группе по данным ЭГДС-контроля сохранялись признаки ЭЭ стадии А по Лос-Анджелесской классификации, в то время как в контрольной группе признаки ЭЭ стадии А по Лос-Анджелесской классификации наблюдались у 6 (15%) пациентов, стадии В – у 1 (3%) пациента. Таким образом, доля пациентов, у которых отмечалось улучшение эндоскопической картины после лечения в течение 4 нед как минимум на 1 уровень по Лос-Анджелесской классификации, достоверно выше в группе сравнения – 41 (100%) пациент, в то время как в контрольной группе улучшение отмечено у 33 (85%) пациентов; $p < 0,009$.

В обеих группах после терапии выявлено значимое купирование всех симптомов. Статистически значимые отличия между группами получены в купировании изжоги и отрыжки воздухом. До начала терапии жалобы на изжогу предъявляли 38 (92,7%) пациентов в исследуемой

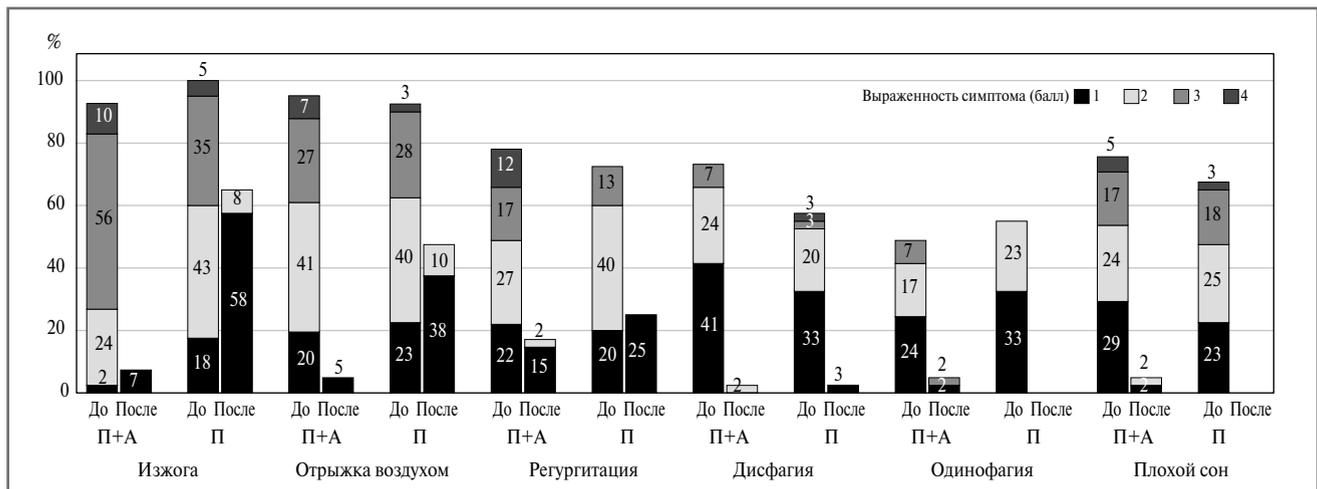


Рис. 2. Распределение больных согласно выраженности клинических симптомов до и после терапии.

Примечание. Здесь и далее на рис. 3–5: А – Альфацокс; П – пантопразол.

Fig. 2. Distribution of patients according to the severity of clinical symptoms before and after therapy.

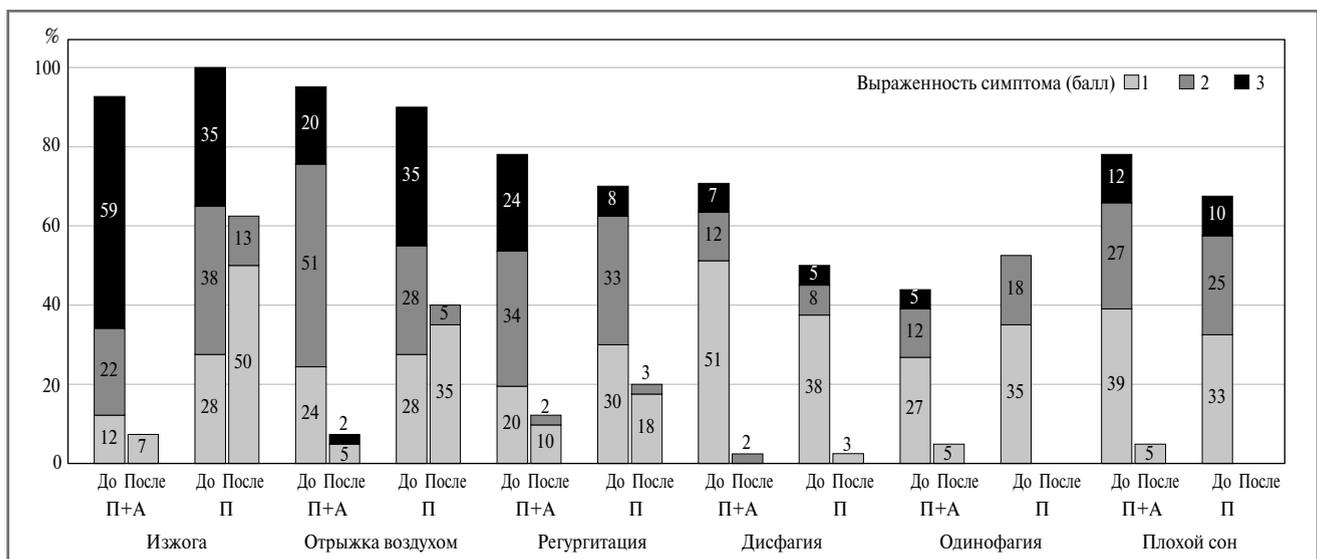


Рис. 3. Распределение больных согласно частоте возникновения клинических симптомов до начала и после терапии.

Fig. 3. Distribution of patients according to the frequency of occurrence of clinical symptoms before and after therapy.

группе и 41 (100%) пациент в группе контроля. После лечения изжога беспокоила 3 (7,3%) пациентов в группе комбинированной терапии и 26 (65,0%) пациентов в контрольной группе ($p < 0,05$). Отрыжка воздухом до лечения выявлена у 39 (95,1%) пациентов в исследовательской группе и 37 (92,7%) пациентов в группе контроля, после лечения жалобы на отрыжку воздухом предъявляли 2 (4,5%) пациента в группе комбинированной терапии и 19 (47,5%) пациентов контрольной группы. У пациентов с неполным купированием симптомов отмечалось снижение их выраженности по шкале Likert. В обеих группах после лечения не отмечалось симптомов, влияющих на повседневную деятельность (3 и 4 балла по шкале Likert). Распределение больных согласно выраженности симптомов отражено на рис. 2.

Также в обеих группах уменьшалась частота возникновения симптомов. Если до лечения большинство пациентов жаловались, что каждый из симптомов возникает более 2 раз в неделю, то после терапии каждый из симптомов беспокоил пациента не более 1 раза в неделю. Распреде-

ние больных согласно частоте возникновения симптомов отражено на рис. 3.

При оценке динамики среднего балла выраженности симптомов на фоне терапии отмечено статистически значимое снижение этого показателя для всех симптомов в обеих группах по сравнению с исходным уровнем (рис. 4). До лечения среднее значение выраженности изжоги оценивалось в $2,6 \pm 1,0$ балла в исследовательской группе и $2,3 \pm 0,8$ балла в группе контроля без статистически значимой разницы между группами, после лечения – $0,1 \pm 0,3$ балла и $0,7 \pm 0,6$ балла соответственно. Различия между группами после лечения были статистически значимыми ($p < 0,01$). Средняя выраженность отрыжки воздухом до лечения составила в группе комбинированной терапии $2,1 \pm 1,0$ балла, в группе монотерапии пантопразолом – $2,0 \pm 1,0$ балла. После завершения терапии выраженность отрыжки воздухом снизилась до $0,1 \pm 0,2$ балла в группе исследования и до $0,6 \pm 0,7$ балла в контрольной группе, продемонстрировав значимое отличие между группами ($p < 0,01$).

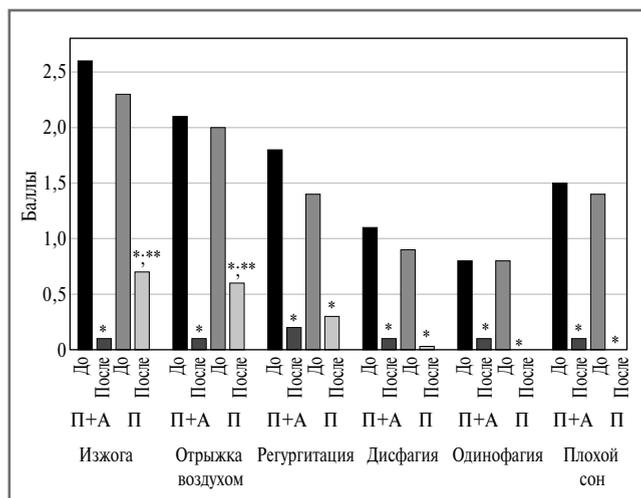


Рис. 4. Динамика среднего балла выраженности симптомов на фоне терапии.

Примечание. Здесь и далее на рис. 5: *отличия до и после терапии статистически значимы, $p < 0,01$; **отличия между группами после терапии статистически значимы, $p < 0,01$.

Fig. 4. Dynamics of the mean score of symptom severity during therapy.

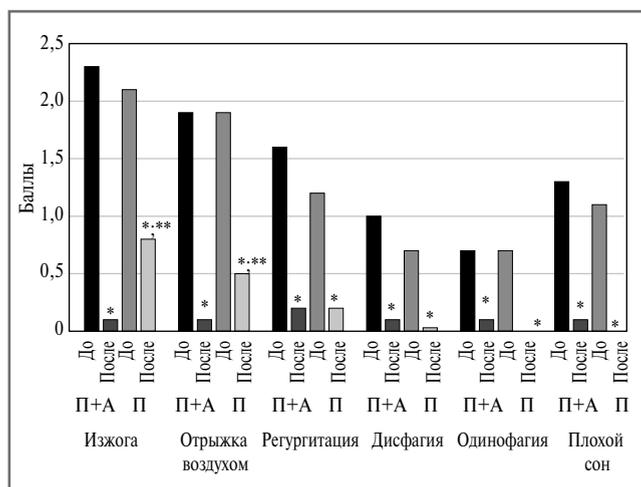


Рис. 5. Динамика средней частоты симптомов на фоне терапии.

Fig. 5. Dynamics of the average frequency of symptoms during therapy.

Анализ средней частоты возникновения симптомов за неделю, предшествующую оценке, показал, что все симптомы в обеих группах возникали значительно реже после терапии. В то же время для группы комбинированной терапии динамика была более выраженной для изжоги и отрыжки воздухом. Для изжоги средняя частота возникновения снизилась с $2,3 \pm 1,0$ до $0,1 \pm 0,3$ в исследовательской группе и с $2,1 \pm 0,8$ до $0,8 \pm 0,7$. Различия между группами после завершения терапии были статистически значимы ($p < 0,01$). Для отрыжки воздухом этот показатель до лечения не различался и был равен $1,9 \pm 0,8$ в группе исследования и $1,9 \pm 1,0$ в группе контроля, а после лечения составил $0,1 \pm 0,5$ и $0,5 \pm 0,6$ ($p = 0,014$) соответственно (рис. 5).

Более выраженные изменения в группе комбинированной терапии позволили пациентам реже обращаться к терапии антацидами по требованию. Только 2 (4,9%) пациен-

Таблица 2. Преэпителиальная, эпителиальная и постэпителиальная защита слизистой пищевода [25]
Table 2. Preepithelial, epithelial and postepithelial protection of the esophageal mucosa [25]

Слизистый гель на поверхности пищевода	Бикарбонатный буфер Муцины Трефойловые пептиды
Апикальные клеточные мембраны	Гидрофобный липидный бислой Неселективные натриевые каналы
Соединения эпителиальных клеток	Зоны плотных контактов Зоны адгезивных контактов Десмосомы
Ионные транспортные системы	Na^+/H^+ -насос Na^+ хлор-зависимый/ HCO_3^- -насос
Буферные системы	Бикарбонатный буфер Фосфатный буфер
Системы репарации	Регенерация клеток Противовоспалительные агенты Адекватный кровоток

та принимали антациды в исследовательской группе, тогда как в группе монотерапии пантопрозолом к терапии антацидами хотя бы 1 раз неделю вынуждены были обращаться 14 (35%) пациентов ($p < 0,05$).

Обсуждение

В проведенном исследовании принял участие 81 пациент с ЭЭ А, В, С степенью по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации.

В группе монотерапии пантопрозолом и группе комбинированной терапии пантопрозолом и препаратом Альфа-зок достоверно уменьшались частота и выраженность всех регистрируемых симптомов – изжоги, регургитации, отрыжки, дисфагии и одинофагии, отмечалось улучшение сна.

Комбинированная терапия имела ряд преимуществ перед монотерапией. Пациенты из группы монотерапии чаще принимали дополнительные лекарственные средства – кальций, магний, алюминийсодержащие антациды, альгинаты. У пациентов из группы комбинированной терапии была достоверно меньше частота и тяжесть изжоги, отрыжки, отмечалась лучшая заживляемость ЭЭ. Схожие результаты получены в упомянутых исследованиях О.И. Березиной и И.В. Матошиной [22, 23].

Полученные в исследовании данные указывают на доказанный эзофагопротективный потенциал, способность препарата Альфазокс повышать эффективность классической кислотосупрессивной терапии ЭЭ.

Учитывая существовавший длительный время акцент на подавление факторов агрессии, эзофагопротекция – новая парадигма терапии заболеваний пищевода.

В серии доклинических и клинических исследований детально исследованы различные механизмы защиты эпителия пищевода от повреждения (табл. 2) [25].

Одно из первых исследований роли состояния слизистой пищевода в патогенезе ГЭРБ опубликовано в 1996 г. и посвящено феномену расширения межклеточных пространств. В процессе электронной микроскопии установле-

но, что диаметр межклеточных пространств в дистальном отделе пищевода значительно больше у пациентов с изжогой, чем у здоровых добровольцев [16, 26].

Межклеточные пространства сужаются на фоне терапии ИПП, однако такая динамика наблюдается не у всех пациентов. При рефрактерной ГЭРБ расширение межклеточных пространств сохраняется на фоне кислотосупрессивной терапии. Данный феномен потенциально ассоциирован с воздействием на слизистую пищевода смешанных ГЭР, содержащих желчные кислоты [27].

Позитивное влияние Альфазокса связано с активизацией различных протективных механизмов. В исследовании И.В. Матошиной и соавт. в группе комбинированной терапии (ИПП + Альфазокси®) у пациентов с ЭЭ С, D стадиями по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации в процессе морфологического исследования выявлено повышение экспрессии белка клаудина-1 [23].

Эзофагопротективные эффекты возникают за счет способности Альфазокса «протезировать» защитный слизистый слой, а также восстанавливать поврежденный эпителиальный барьер пищевода.

Неионное поверхностно-активное вещество полочсамер 407 встраивается в липидные биомембраны и действует подобно буферу, увеличивая время высвобождения молекул ГК и ХС [28, 29].

ГК входит в состав внеклеточного матрикса и ответственна за процессы морфогенеза, структурной организации, клеточной сигнализации, регуляции функциональной активности клеток и регенерации [30, 31]. В исследовании на мышцах продемонстрировано, что ГК индуцирует экспрессию белков плотных контактов в кишечном эпителии дистального отдела толстой кишки и улучшает барьерную функцию слизистой [32].

ХС – природный гликозаминогликан, присутствующий во внеклеточном матриксе, неспецифически взаимодействующий с различными молекулами, включая хемокины, цитокины, факторы роста, ингибиторы протеаз и адгезивные молекулы. ХС обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным, антиоксидантным действием,

специфически связывается с пепсином [33]. В доклиническом исследовании встраивание экзогенного ХС и ГК в эпителий слизистой мочевого пузыря кроликов способствовало улучшению барьерной функции [34].

Заключение

В проведенном исследовании с участием 81 пациента с ГЭРБ продемонстрировано, что добавление к терапии ИПП медицинского изделия Альфазокси повышает клиническую эффективность терапии, улучшает заживляемость ЭЭ. Данное позитивное влияние ассоциировано с эзофагопротективными свойствами препарата, основанными на уникальных фармакодинамических характеристиках. Комбинированная терапия ГЭРБ видится вариантом выбора у пациентов с ЭЭ, а также при недостаточной эффективности классической кислотосупрессивной терапии.

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

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

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

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

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

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

Список сокращений

ГК – гиалуриновая кислота

ГЭР – гастроэзофагальный рефлюкс

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ХС – хондроитина сульфат

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭЭ – эрозивный эзофагит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал 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
- Richter JE, Friedenberg FK. Gastroesophageal Reflux Disease. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Ed. by M Feldman, LS Friedman, LJ Brandt. 10th ed., 2015.
- Маев И.В., Юренев Г.Л., Вьючнова Е.С., и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Maev IV, Iurenev GL, V'uchnova YS, et al. Gastroezofageal'naiya reflukснаia bolezn'. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
- Chatila AT, Nguyen MTT, Krill T, et al. Natural history pathophysiology and evaluation of gastroesophageal reflux disease. *DisMon*. 2020;66(1):100848. DOI:10.1016/j.disamonth.2019.02.001
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Up-date on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871-80. DOI:10.1136/gutjnl-2012-304269
- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;(6):4-12 [Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, et al. Mnogotsentrovoye issledovanie "Epidemiologiya gastroezofageal'noi reflukсноi boleznii v Rossii" (MEGRE): pervye itogi. *Ekspерimental'naiya i klinicheskaia gastroenterologiya*. 2009;(6):4-12 (in Russian)].

7. Bor S, Lazebnik LB, Kitapcioglu G, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Dis Esophagus*. 2016;29(2):159-65. DOI:10.1111/dote.12310
8. Тихонов С.В., Симаненков В.И., Бакулина Н.В., и др. Коррекция пищевого поведения у пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2021;13(1):71-84 [Tikhonov SV, Simanenkov VI, Bakulina NV, et al. Correction of eating behavior in patients with erosive reflux esophagitis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(1):71-84 (in Russian)]. DOI:10.17816/mechnikov63311
9. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1383-91. DOI:10.1053/j.gastro.2008.08.045
10. Rettura F, Bronzini F, Campigotto M, et al. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:765061. DOI:10.3389/fmed.2021.765061.29.0
11. Kahrilas PJ, Boeckxstaens G, Smout AJ. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(3):401-14. DOI:10.1016/j.bpg.2013.06.005
12. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(5):CD002095. DOI:10.1002/14651858.CD002095.pub5
13. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2012;61(9):1340-54. DOI:10.1136/gutjnl-2011-301897
14. 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
15. Маев И.В., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., и др. Клинико-эндоскопические характеристики ГЭРБ у пациентов с ожирением. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(4):12-20 [Mayev IV, Bakulin IG, Bakulina NV, et al. Clinical and endoscopic characteristics of GERD in obese patients. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(4):12-20 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-4-12-20
16. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758 [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758
17. Кукус В.Г. Клиническая фармакология: учебник. 6-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021 [Kukus VG. *Klinicheskaja farmakologija: uchebnik*. 6 ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian)].
18. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Susman FH, et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27-56. DOI:10.14309/ajg.0000000000001538
19. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Альфазокс – инновационное медицинское изделие с доказанным эзофагопротективным потенциалом. *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия*. *Consilium Medicum*. 2019;2:17-23 [Bakulina NV, Tikhonov SV, Lishchuk NB. Alfa-soxx is an innovative nonprescription medication with proven esophagoprotective potential. *Gastroenterology. Surgery. Intensive Care. Consilium Medicum*. 2019;2:17-23 (in Russian)]. DOI:10.26442/26583739.2019.2.190404
20. Guelfi G, Stefanetti V, Zampini D, et al. Gold nanoparticles approach to detect chondroitin sulphate and hyaluronic acid urothelial coating. *Sci Rep*. 2017;7(1):10355. DOI:10.1038/s41598-017-09872-0
21. Di Simone MP, Baldi F, Vasina V, et al. Barrier effect of Esoxx(®) on esophageal mucosal damage: experimental study on ex-vivo swine model. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012;5:103-7. DOI:10.2147/CEG.S31404
22. Березина О.И., Валитова Э.Р., Быстровская Е.В., Бордин Д.С. Комбинированная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(16):32-9 [Berezina OI, Valitova ER, Byistrovskaya EV, Bordin DS. Combined Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(16):32-9 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-16-32-39
23. Магошина И.В., Ливзан М.А., Федорин М.М., Лаптева И.В. Эффективность комбинированной терапии больных эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(6):366-72 [Matoshina IV, Livzan MA, Fedorin MM, Lapteva IV. Efficacy of combined therapy in patients with erosive gastroesophageal reflux disease. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(6):366-72 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372
24. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-20. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
25. Orlando RC. The integrity of the esophageal mucosa. Balance between offensive and defensive mechanisms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(6):873-82. DOI:10.1016/j.bpg.2010.08.008
26. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux – damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology*. 1996;111(5):1200-5. DOI:10.1053/gast.1996.v111.pm8898633
27. Hershcovici T, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease that does not respond well to proton pump inhibitors. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(4):367-78. DOI:10.1097/MOG.0b013e32833ae2be
28. Dumortier G, Grossiord JL, Agnely F, Chaumeil JC. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *Pharm Res*. 2006;23(12):2709-28. DOI:10.1007/s11095-006-9104-4
29. Fakhari A, Corcoran M, Schwarz A. Thermogelling properties of purified poloxamer 407. *Heliyon*. 2017;3(8):e00390. DOI:10.1016/j.heliyon.2017.e00390
30. Stern R, Asari AA, Sugahara KN. Hyaluronan fragments: an information-rich system. *Eur J Cell Biol*. 2006;85(8):699-715. DOI:10.1016/j.ejcb.2006.05.009
31. Vigetti D, Karousou E, Viola M, et al. Hyaluronan: biosynthesis and signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(8):2452-9. DOI:10.1016/j.bbagen.2014.02.001
32. Kim Y, Kessler SP, Obery DR, et al. Hyaluronan 35kDa treatment protects mice from Citrobacter rodentium infection and induces epithelial tight junction protein ZO-1 in vivo. *Matrix Biol*. 2017;62:28-39. DOI:10.1016/j.matbio.2016.11.001
33. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology*. 2011;19(6):299-306. DOI:10.1007/s10787-011-0098-0
34. Guelfi G, Stefanetti V, Zampini D, et al. Gold nanoparticles approach to detect chondroitin sulphate and hyaluronic acid urothelial coating. *Sci Rep*. 2017;7(1):10355. DOI:10.1038/s41598-017-09872-0

Статья поступила в редакцию/The article received: 24.08.2022



OMNIDOCTOR.RU

Маски, скрывающие митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефаломиопатию: клиническое наблюдение

И.В. Маев¹, Е.В. Колмакова², С.Н. Бардаков³, Р.В. Деев², Ю.А. Криволапов², И.Е. Коткас², Е.А. Манушина², С.А. Курбатов⁴, П.Г. Цыганкова⁵, А.М. Емелин², Н.В. Бакулина²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия;

⁵ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия

Аннотация

Первый задокументированный случай митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефаломиопатии описан в 1962 г. R. Luft и соавт. Разнообразие и неоднозначность клинических проявлений заболевания затрудняют его раннюю диагностику и лечение. Первые клинические проявления заболевания ассоциируются с патологией желудочно-кишечного тракта. Низкая настороженность и недостаточная осведомленность врачей отдают свою своевременную диагностику митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефаломиопатии. Цель работы – повысить настороженность врачей узких специальностей и представить больше информации для расширенных возможностей дифференциальной диагностики редко выявляемого заболевания на примере клинического наблюдения.

Ключевые слова: митохондриальные болезни, митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия

Для цитирования: Маев И.В., Колмакова Е.В., Бардаков С.Н., Деев Р.В., Криволапов Ю.А., Коткас И.Е., Манушина Е.А., Курбатов С.А., Цыганкова П.Г., Емелин А.М., Бакулина Н.В. Маски, скрывающие митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефаломиопатию: клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2022;94(8):992–998. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201833

CASE REPORT

Masks hiding mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. Case report

Igor V. Maev¹, Elena V. Kolmakova², Sergey N. Bardakov³, Roman V. Deev², Yuri A. Krivolapov², Inna E. Kotkas², Elena A. Manushina², Sergei A. Kurbatov⁴, Polina G. Tsygankova⁵, Alexey M. Emelin², Natalia V. Bakulina²

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

⁴Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

⁵Bochkov Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russia

Abstract

The first documented case of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy was described in 1962 by R. Luft. The variety and ambiguity of the clinical manifestations of the disease complicate its early diagnosis and treatment. The first clinical manifestations of the disease are associated with the pathology of the gastrointestinal tract. Low alertness and insufficient awareness of doctors delays the timely diagnosis of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. The aim of the work is to increase the alertness and awareness of narrow specialties about the possibility of differential diagnosis of an extremely rare detected disease on the base of our clinical observation.

Keywords: mitochondrial diseases, mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy

For citation: Maev IV, Kolmakova EV, Bardakov SN, Deev RV, Krivolapov YuA, Kotkas IE, Manushina EA, Kurbatov SA, Tsygankova PG, Emelin AM, Bakulina NV. Masks hiding mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(8):992–998. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201833

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Колмакова Елена Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(812)543-13-13; e-mail: Elena.Kolmakova@szgmu.ru; ORCID: 0000-0002-1745-6982

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6114-564X

Бардаков Сергей Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. нефрологии и эфферентной терапии ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-3804-6245

Деев Роман Владимирович – канд. мед. наук, доц., зав. каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0001-8389-3841

✉ Elena V. Kolmakova. E-mail: Elena.Kolmakova@szgmu.ru; ORCID: 0000-0002-1745-6982

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

Sergey N. Bardakov. ORCID: 0000-0002-3804-6245

Roman V. Deev. ORCID: 0000-0001-8389-3841

Во второй половине XX в. описана новая группа заболеваний, связанных с нарушением функции митохондрий. Митохондриальные болезни (МБ) обусловлены генетическими и структурно-биохимическими дефектами, приводящими к нарушению тканевого дыхания. При МБ поражаются в первую очередь наиболее энергозависимые ткани и органы-мишени в различной комбинации: центральная нервная система, скелетная мускулатура, мышца сердца, органы зрения, почки, печень, костный мозг и эндокринная система [1–3].

Одним из вариантов заболеваний, связанных с нарушением функционирования митохондрий, с гастроэнтерологическими симптомами является митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия (МНГИЭ). Впервые этот термин был использован М. Hirano и соавт. в 1994 г. [4].

МНГИЭ – это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией в гене фосфорилазы тимидина (*TUMP*), локализованного в 22q13.32 [2, 5, 6]. В гене *TUMP* описано более 200 мутаций, которые приводят к потере активности тимидинфосфорилазы. Тимидинфосфорилаза катализирует превращение тимидина и 2'-дезоксирибозина в их соответствующие основания и 2- α -d-дезоксирибоза-1-фосфат. Без нормальной активности тимидинфосфорилазы нуклеозиды тимидина накапливаются в клетках. Высокие уровни нуклеозидов токсичны для митохондриальной ДНК и вызывают мутации, которые приводят к дисфункции дыхательной цепи и, следовательно, к недостаточному производству энергии в клетках [7].

В настоящее время частота встречаемости МНГИЭ составляет 0,15 на 1 млн [3]. Средняя продолжительность жизни больного – 37,6 года. Первые клинические синдромы МНГИЭ появляются в возрасте от 5 мес до 45 лет. Чаще это происходит до 20 лет. Примерно у 1/2 пациентов начальными проявлениями являются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [8, 9].

Патогномоничных симптомов МНГИЭ нет. Частыми ее проявлениями являются [3, 9, 10]:

- необъяснимая потеря веса, худоба, кахексия, даже при нормальном пищевом поведении и потреблении питательных веществ;
- симптомы/признаки со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, преждевременное насыщение, урчание в животе,

сильная абдоминальная боль, вздутие живота, дисфагия, запор и диарея, дивертикулез тонкой кишки, дилатация желудка, кишечника;

- неврологические симптомы/синдромы: прогрессирующая наружная офтальмоплегия, блефароптоз, полиневропатия, снижение слуха;
- нейрорадиологические признаки: лейкоэнцефалопатия;
- метаболические изменения: стеатоз печени с исходом в цирроз, панкреатит, ранний сахарный диабет, повышенный уровень триглицеридов, повышение лактата плазмы.

Иллюстрацией сложности дифференциальной диагностики и постановки диагноза МНГИЭ является история болезни пациентки 39 лет, представленная в статье.

Пациентка Д., 39 лет

Впервые пациентка Д., 39 лет, обратилась на кафедру внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» в марте 2020 г. Предъявляла жалобы на выраженное похудение, снижение мышечной силы в конечностях рук и ног, ограничение движения глазных яблок, потерю слуха. Со стороны ЖКТ беспокоили интенсивные спастические боли по ходу кишечника, усиливающиеся после приема пищи, тошнота, рвота, не приносящая облегчения, выраженный метеоризм. Стул 3–4 раза в сутки, с остатками непереваренной пищи.

Анамнез жизни: рождена от 2-й беременности в 38 нед от клинически здоровых русских родителей. Работала врачом ультразвуковой диагностики. Питание полноценное, регулярное. Курение, употребление алкоголя, другие вредные привычки отрицает. Гинекологический анамнез – одна беременность, рождение здорового сына. Аменорея с 38 лет.

Анамнез заболевания. Впервые боли спастического характера по ходу кишечника, метеоризм, эпизоды тошноты и рвоты отметила в 2007 г. в возрасте 26 лет. Состояние расценено как стеноз чревного ствола, по поводу чего выполнено оперативное лечение – стентирование. Болевой синдром купирован.

В июле 2017 г. развился ступор левой стопы и судороги в икроножных мышцах левой голени при незначительной физической нагрузке. Осенью 2017 г. госпитализирована в

Криволапов Юрий Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. патологоанатомическим отделением клинической молекулярной морфологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-9872-0326

Коткас Инна Евгеньевна – канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением Клиники им. Э.Э. Эйхвальда, доц. каф. факультетской хирургии им. И.И. Грекова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4605-9887

Манушина Елена Анатольевна – зам. глав. врача по Клинике им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова».

Курбатов Сергей Александрович – канд. мед. наук, врач-генетик, невролог, врач функциональной диагностики. ORCID: 0000-0002-8886-5222

Цыганкова Полина Георгиевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова». ORCID: 0000-0003-3998-3609

Емелин Алексей Михайлович – ординатор каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4109-0105

Бакулина Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, зав. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4075-4096

Yuri A. Krivolapov. ORCID: 0000-0002-9872-0326

Inna E. Kotkas. ORCID: 0000-0003-4605-9887

Elena A. Manushina

Sergei A. Kurbatov. ORCID: 0000-0002-8886-5222

Polina G. Tsyankova. ORCID: 0000-0003-3998-3609

Alexey M. Emelin. ORCID: 0000-0003-4109-0105

Natalia V. Bakulina. ORCID: 0000-0003-4075-4096

неврологическое отделение ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», где в ходе электронейромиографического исследования выявлено аксонально-демиелинизирующее поражение периферических нервов. Выполнена люмбальная пункция – белок ликвора 0,860 г/л, цитоз 5/3, представленный преимущественно лимфоцитами. На основании полученных данных выставлен диагноз – хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия. Начата комплексная терапия, включающая преднизолон 1 мг на 1 кг веса (45 мг), витамины группы В, тиоктовую кислоту (600 мг/сут). На фоне приема преднизолона отметилась появление рвоты и диареи. Преднизолон не отменен ввиду ожидаемого прогрессирования полиневропатии. В марте 2018 г. преднизолон заменен на Метипред в соответствующей дозе. В июне 2018 г. иммуносупрессивная терапия дополнена пятью сеансами мембранного плазмафереза с положительным эффектом в виде уменьшения дистальной мышечной слабости. В последующем начато постепенное снижение дозы Метипреда до полной отмены. В октябре этого же года (36 лет) после физической нагрузки возник рецидив пареза разгибателей обеих стоп. В связи с этим вновь начала принимать Метипред в дозе 16 мг/сут. Повторно проведено 5 сеансов плазмафереза без эффекта. С июля 2019 г. боли спастического характера в животе, неустойчивый стул до 3–4 раз в сутки, выраженный метеоризм, снижение веса. Для уточнения характера поражения ЖКТ проведено обследование – видеоэзофагогастродуоденоскопия с биопсией. По данным гистологического обследования: в слизистой оболочке антрального отдела желудка картина соответствовала хроническому *Helicobacter pylori*-ассоциированному гастриту, степень активности 1. В слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки – поверхностный дуоденит, в пищеводе – гнойно-фибринозный кандидозный эзофагит. Диагноз кандидоза подтвержден обнаружением *Candida albicans* 10⁵ КОЕ/1 г в кале. Проведена терапия флуконазолом. По данным фиброколоноскопии кишечника – эндоскопические признаки хронического колита с гипотонией толстой кишки. **Рентгенограмма органов живота** (пассаж бария) подтвердила моторные нарушения кишечника. Назначена симптоматическая терапия. Боль в животе уменьшилась, стул уредился до 1–2 раз в сутки.

Нарастает неврологическая симптоматика: в дистальных отделах верхних конечностей появилось нарушение мелкой моторики. Вновь госпитализирована в неврологическое отделение. Для уточнения характера поражения центральной нервной системы выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Выявлено диффузное повышение интенсивности сигнала на T₂-ВИ и FLAIR в белом веществе затылочных и теменных долей (лейкоареоз и множественные перивентрикулярные очаги глиоза). Данная картина описана как один из диагностических критериев МНГИЭ [11, 12]. МРТ-картина мышц бедер и голеней характеризовалась выраженным уменьшением объема скелетных мышц, диффузными отечными изменениями при отсутствии значимой жировой инфильтрации. Проведена терапия – метилпреднизолон 16 мг/сут, липоевая кислота 600 мг/сут внутривенно, Нутрикомп Гепа, Омес, Креон, смесь Модулен, Тримедат. Терапия способствовала уменьшению мышечной слабости в ногах, но сохранялась слабость в руках. Боли в животе и метеоризм также уменьшились.

В феврале 2020 г. (38 лет) увеличился в размере живот. Начала прием фуросемида (40 мг/сут). В течение 1 нед – полная потеря слуха. По данным ультразвукового исследования и МРТ органов брюшной полости – признаки ас-



Рис. 1. Выявленная диффузная атрофия мышц конечностей.

Fig. 1. Severe diffuse atrophy of the muscles of the limbs (arms and legs).

цита, портальной гипертензии. Для уточнения характера поражения печени выполнена диагностическая лапароскопия, биопсия печени в Клинике им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». При проведении лапароскопической пункционной гепатобиопсии обращала на себя внимание выраженная бледность внутренних органов, печени и подчеркнутая инъекция сосудов. Гистологические проявления слабовыраженных неспецифических изменений в биоптате печени.

Объективно (осмотр – июнь 2020 г.). Состояние средней тяжести. Передвигается с помощью трости. Подкожно-жировая клетчатка практически отсутствует. Выраженная диффузная атрофия мышц конечностей (**рис. 1**). Вес 38,2 кг. Рост 170 см. Индекс массы тела (ИМТ) – 13,22. Умеренная гипотония. Перистальтика кишечника видна при осмотре передней брюшной стенки. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см. Пальпируется нижний полюс селезенки.

Неврологический статус: сонлива, скорость реакций снижена. Глухота 4-й степени. Движения глазных яблок ограничены (офтальмопарез преимущественно по горизонтали). Двусторонний легкий блефароптоз. Сила в верхних и нижних конечностях: 4 балла, симметрично. Динамометрия: 12 кгс справа, 10 кгс слева. Мышечный тонус в верхних и нижних конечностях снижен, D=S. Патологические пирамидные кистевые знаки: Бехтерева, Жуковского. Нарушение поверхностной чувствительности: гиперестезия до уровня средней трети голеней и лучезапястных суставов по полиневритическому типу.

Данные лабораторного и инструментального обследования. С февраля 2020 г. наблюдалась микроцитарная гипохромная анемия с прогрессирующим снижением уровня гемоглобина с 108 до 75 г/л. В биохимическом анализе отмечалась стойкая гипопропротеинемия (общий белок

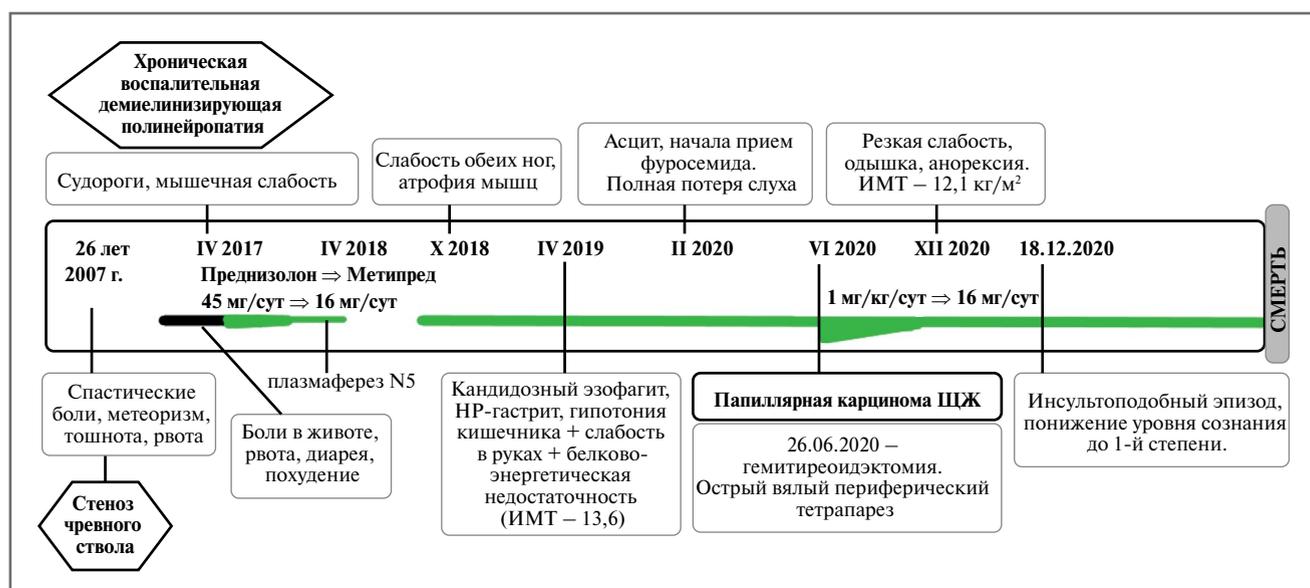


Рис. 2. Последовательность развития клинической картины заболевания.

Fig. 2. Continuity of development of clinical signs of the disease.

плазмы 56,5–41,0 г/л), преимущественно за счет альбумина (34,2–24,9 г/л). С марта 2020 г. отмечалось увеличение уровня аспаратаминотрансферазы до 88,6 Ед/л, аланинаминотрансферазы – до 133,3–56,9 Ед/л, лактатдегидрогеназы – до 730 Ед/л, креатинфосфокиназа – 302 Ед/л, γ -глутамилтранспептидаза – 124 Ед/л, D-димер – 587–1482 нг/мл. Кальпротектин – 3402,00 мкг/л. В анализах мочи – следовая протеинурия, проходящая лейкоцитурия.

Ультразвуковая доплерография непарных висцеральных артерий: брюшной отдел аорты: диаметр 1,60–1,44 см, контуры ровные, стенки не изменены, локальные аневризматические расширения не определяются. Кровоток по артериям не изменен.

Молекулярно-генетическое исследование (15.12.2020): методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру проведен полный анализ гена *TUYP*. Выявлена неописанная ранее замена с.1301G>T; p.(Gly434Val) в гомозиготном состоянии, согласно предикторам влияет на сплайсинг и является патогенной (RefSeq: NM_001953.5; OMIM: 131222; синдром истощения митохондриальной ДНК тип 1; аутосомно-рецессивный тип наследования).

Для исключения онкопатологии в июне 2020 г. выполнена комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография (КТ). Заключение: картина метаболически активного образования в левой доле щитовидной железы (ЩЖ). Косвенные КТ-признаки портальной гипертензии. Минимальный асцит.

29.06.2020 в Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова выполнена левосторонняя гемитиреоидэктомия. По данным гистологического заключения операционного материала – инкапсулированная папиллярная В-клеточная микрокарцинома (0,8 см) солидного и фолликулярного строения в левой доле ЩЖ. В послеоперационном периоде у пациентки развился острый периферический тетрапарез с задержкой мочи. Принято решение о повышении дозы метилпреднизолона до 1 мг на 1 кг веса. В последующем доза препарата была снижена до 16 мг/сут.

В ноябре 2020 г. состояние пациентки ухудшилось в виде понижения уровня сознания до комы 1-й степени (7 баллов по шкале FOUR). На 3-и сутки уровень сознания восстановлен до ясного. В неврологическом статусе сохранялась

дизартрия, тетрапарез до 4 баллов в верхних и нижних конечностях. Несмотря на проводимую симптоматическую терапию, состояние пациентки ухудшалось, нарастала генерализованная слабость, прогрессировали явления полиорганной недостаточности; 27.12.2020 пациентка скончалась.

Схематично история заболевания представлена на рис. 2.

Заключительный диагноз. Основное заболевание: синдром МНГИЭ, патогенная гомозиготная мутация с.1301G>T; p.(Gly434Val) в гене *TUYP* с развитием офтальмопареза, двусторонней глухоты, моторно-сенсорной полиневропатии (смешанного генеза: митохондриопатия + мальабсорбция), тонко-толстокишечной дискинезии.

Осложнение: дефицит массы тела 3-й степени (ИМТ 12,1 кг/м²). Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени по типу маразматического квашиоркора. Хроническая железодефицитная анемия легкой степени. Дисметаболическая миокардиодистрофия. Хроническая сердечная недостаточность 0–I функционального класса.

Сопутствующее заболевание: хронический стеатогепатит с минимальной степенью активности с начальными явлениями портальной гипертензии. Хронический гастрит вне обострения. Инкапсулированная карцинома левой доли ЩЖ, pT1acN0M0, стадия I. Левосторонняя гемитиреоидэктомия 29.06.2020. Многоузловой нетоксический зоб 1-й степени.

Данные аутопсии. Мозговые оболочки полнокровны. Гистологически: инфильтрированы полиморфно-ядерными лейкоцитами. В веществе головного мозга во всех участках выраженный перипеллюлярный и периваскулярный отек.

Сердце уменьшено в размерах, с малым количеством субэпикардального жира. На микропрепаратах отмечено некоторое увеличение доли отечной стромы, особенно периваскулярно. Кардиомиоциты с признаками зернистой дистрофии, дисконформации и мозаичной утраты поперечной исчерченности. Макроскопически выявлена различная воздушность отделов легких. Гистологически в них выявлена бронхопневмония с отеком перибронхиальной соединительной ткани и десквамацией мерцательного эпителия, умеренным количеством слабоозонофильного экссудата в некоторых альвеолах.

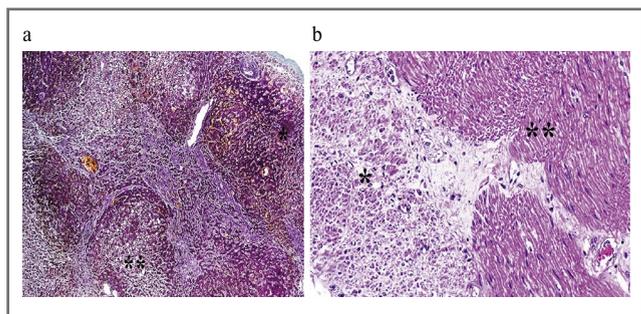


Рис. 3. Патологические изменения в ЖКТ:

a – субкапсулярный (*) участок печени с некрозом и формирующимися соединительнотканными септами, ложной долькой (**), жировой дистрофией гепатоцитов и полнокровными синусоидами; *b* – некроз (*) наружного (продольного) слоя мышечной оболочки толстой кишки, гипертрофия лейомиоцитов внутреннего (циркулярного) слоя толстой кишки (**). Окраска: *a* – гематоксилин и эозин, *b* – по Маллори; *a* $\times 250$; *b* $\times 100$.

Fig. 3. Pathological changes in the gastrointestinal tract:

a – subcapsular (*) area of the liver with necrosis and forming connective tissue, false lobule (**), fatty degeneration of hepatocytes and full-blooded sinusoids; *b* – necrosis (*) of the outer (longitudinal) layer of the muscular membrane of the colon, hypertrophy of leiomyocytes of the colon (**). Staining: *a* – hematoxylin and eosin, *b* – by Mallory; *a* $\times 250$; *b* $\times 100$.

Печень с признаками цирроза (рис. 3): в субкапсулярных участках обнаружены ложные дольки, центролобулярные некрозы, порто-портальные соединительнотканые септы, выраженная жировая дистрофия гепатоцитов.

Во всех отделах кишечника, преимущественно в толстой кишке, выявлен отек подслизистой основы, увеличение по сравнению с обычным количеством волокнистого матрикса и ангиоматоз по типу формирования «грануляционной ткани»; лейомиоциты мышечного слоя с признаками «зернистой дистрофии», характерен межклеточный отек; клетки внутреннего (циркулярного) слоя несколько гипертрофированы, наружный (продольный) слой мышечной оболочки некротизирован (см. рис. 3, *b*), а в тонкой кишке – фиброзирован.

При исследовании периферических нервов отмечено расщепление миелиновых оболочек и отек эндо- и периневрия. Для поперечно-полосатой скелетной мышечной ткани характерно формирование так называемого миопатического паттерна патогистологических изменений: разноразмерность и полиморфность мышечных волокон на поперечных срезах, зоны некроза и замещения соединительной тканью; однако лимфо-макрофагальная инфильтрация отсутствует (рис. 4). В некоторых участках имеются «зернистая дистрофия» волокон и ангиоматоз эндомизия.

Во всех тканях и органах выявлен тромбоваскулит. Обнаружено большое число дискретных базофильных колоний микроорганизмов, в некоторых случаях – микроабсцессов; лейкоцитарная реакция в тканях минимальна.

Выявленные патоморфологические изменения представляют собой сочетание признаков, описанных ранее для данного синдрома, и неспецифических изменений, связанных с нарастанием иммунодефицита и полиорганной недостаточности. К первым следует отнести вовлечение в дистрофический и некротический процесс скелетной мышечной ткани, гипертрофию лейомиоцитов внутреннего мышечного слоя мышечной оболочки тонкой и толстой

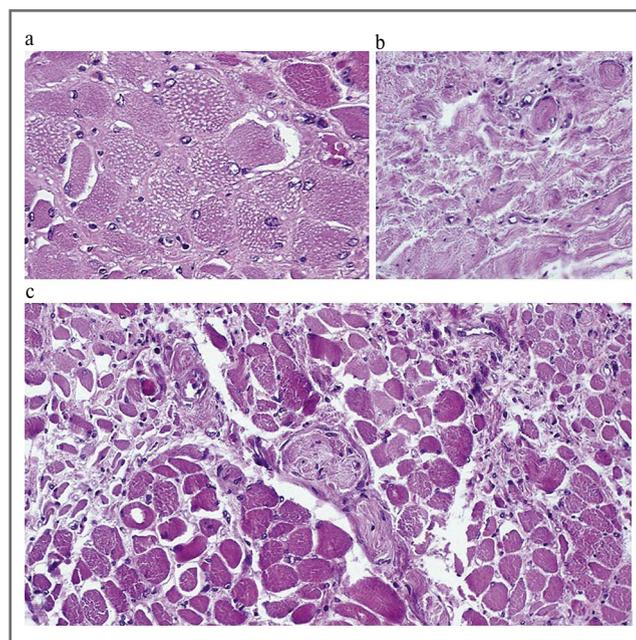


Рис. 4. Поперечно-полосатая скелетная мышечная

ткань: *a* – «зернистая дистрофия» и некроз волокон, поперечный срез; *b* – замещение некротизированных волокон соединительной тканью, продольный срез; *c* – полиморфизм и разноразмерность мышечных волокон, отек и гипертрофия соединительнотканной стромы мышцы (эндо- и перимизия), поперечный срез. Окраска: гематоксилин и эозин; *a* $\times 400$; *b*, *c* $\times 250$.

Fig. 4. Striated skeletal muscle tissue: *a* – granular dystrophy and fibers necrosis, transverse section; *b* – replacement of necrotic fibers with connective tissue, longitudinal section; *c* – polymorphism and different sizes of muscle fibers, edema and hypertrophy of the connective tissue sling of the muscle (endo- and perimysium), transverse section. Staining: hematoxylin and eosin; *a* $\times 400$; *b*, *c* $\times 250$.

кишки, селективный некроз наружного слоя мышечной оболочки кишечника, демиелинизацию периферических нервов [4, 12, 13].

Обнаружение генерализованного тромбоваскулита, гнойной бронхопневмонии, многочисленных микроабсцессов и колоний микроорганизмов во внутренних органах дает основание рассматривать сепсис в форме септикопиемии как промежуточное состояние, приведшее к смерти.

Обсуждение

Авторы сочли необходимым привести детальное описание клинико-лабораторно-инструментальных проявлений редкого заболевания, для того чтобы дать возможность всестороннего осмысления данной патологии, проиллюстрировать сложный диагностический поиск, увенчавшийся постановкой диагноза МНГИЭ. В 26 лет у пациентки отмечались признаки нарушения моторики кишечника, однако они объяснялись ишемией кишечника, связанной со стенозом чревного ствола. Лишь через 10 лет появились первые неврологические признаки заболевания.

Как и описано в литературе, МНГИЭ маскируется под большое число заболеваний различных органов и систем. МНГИЭ чаще всего ошибочно диагностируется как [11, 12]:

- нервная анорексия;
- заболевания ЖКТ: болезнь Крона, целиакия, эзофагит, гастрит, синдром раздраженного кишечника, верхний

синдром брыжеечной артерии, болезнь Уиппла, хроническая кишечная псевдообструкция;

- неврологические заболевания: хроническая демиелинизирующая полинейропатия, наследственная моторно-сенсорная полинейропатия 1-го типа.

Однако уже в 2017 г. у пациентки было очевидным сформировавшееся ядро нозологии (трофический статус и офтальмопарез). В дальнейшем добавлялись характерные для заболевания синдрома. На основании двустороннего птоза, офтальмопареза, тугоухости, полиневритического синдрома, инсультоподобных эпизодов, диспептического синдрома с гипермоторикой, цирроза печени, синдрома портальной гипертензии предложен диагноз митохондриальной патологии в рамках нозологии МНГИЭ. МРТ головного мозга: лейкоэнцефалопатия без каких-либо других нейрорадиологических аномалий (почти всегда присутствует). Данные изменения отмечались у описываемой нами пациентки.

Кроме того, дополнительным критерием для постановки диагноза [13] явилось проведенное исследование уровня лактата (12 902 мкмоль/л, норма – до 2100) и соотношения лактата/пирувата (28; норма – до 20), что позволило подтвердить наличие митохондриопатии. Своевременная постановка диагноза позволила бы избежать назначения гормональной терапии. Длительный прием глюкокортикоидов, имеющих митохондриотоксическое действие, также, возможно, повлиял на неблагоприятный исход тяжелой нозокомиальной инфекции, с развитием септицемии и септикопиемии, вследствие чего возникли микробные эмболии в различных органах.

И хотя в настоящее время отсутствуют данные об успешном лечении МНГИЭ, однако симптоматическое облегчение может быть достигнуто [3, 11, 12, 14]. Используются препараты, повышающие активность дыхательной цепи (переносчики электронов), разнообразные кофакторы энзимных реакций энергетического обмена, антиокси-

данты, средства, снижающие уровень лактатацидоза, и др. Терапия стволовыми клетками в настоящее время изучается как потенциальное лекарство для некоторых пациентов с этим заболеванием, однако успех их применения зависит от того, насколько рано будет установлен диагноз.

Очевидно, что расширение терапевтического арсенала при МБ диктует настоятельную необходимость того, чтобы практические врачи различных специальностей были хорошо знакомы с алгоритмом диагностики этих заболеваний.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

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

Вклад авторов: Е.В. Колмакова, С.Н. Бардаков – ведение пациентки за все время наблюдения; П.Г. Цыганкова, С.А. Курбатов – проведение генетического обследования и оценка его результатов; И.Е. Коткас, Е.А. Манушина, Ю.А. Криволапов – сбор и оценка данных лабораторного и инструментального обследования; Р.В. Деев, А.М. Емелин – сбор и оценка данных аутопсии; Е.В. Колмакова – написание текста; И.В. Маев, Н.В. Бакулина, С.А. Курбатов – редактирование.

Authors' contribution. E.V. Kolmakova, S.N. Bardakov – management of the patient during the entire period of observation; P.G. Tsygankova, S.A. Kurbatov – carrying out a genetic examination and evaluating its results; I.E. Kotkas, E.A. Manushina, Y.A. Krivolapov – collection and evaluation of laboratory and tool survey data; R.V. Deev, A.M. Emelin – autopsy data collection and evaluation; E.V. Kolmakova – writing; I.V. Maev, N.V. Bakulina, S.A. Kurbatov – editing articles.

Список сокращений

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИМТ – индекс массы тела
КТ – компьютерная томография
МБ – митохондриальные болезни
МНГИЭ – митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия

МРТ – магнитно-резонансная томография
ЩЖ – щитовидная железа
FOUR (Full Outline of UnResponsiveness) – оценка уровня комы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Беляева А.М. Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия. Много вопросов, мало ответов. *Тенденция развития науки и образования*. 2020;63-1:28-32 [Belyaeva A.M. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. Many questions, few answers. *Development Trend of Science and Education*. 2020;63-1:28-32 (in Russian)]. DOI:10.18411/lj-07-2020-06
2. Курбатов С.А., Федотов В.П., Цыганкова П.Г., и др. Дифференциальная диагностика митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии. Первое клиническое описание в России. *Нервно-мышечные болезни*. 2015;5(2):44-54 [Kurbatov SA, Fedotov VP, Tsygankova PG, et al. Differential diagnosis of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. The first clinical description in Russia. *Neuromuscular Diseases*. 2015;5(2):44-54 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-8721-2015-5-2-44-54
3. Li S, Marti R, Hirano M. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy Disease (MNGIE). In: *Diagnosis and Management of Mitochondrial Disorders*. 2019; p. 205-22. DOI:10.1007/978-3-030-05517-2_13
4. Hirano M, Silvestri G, Blake DM, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): clinical, biochemical, and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Neurology*. 1994;44(4):721-7. DOI:10.1212/wnl.44.4.721
5. Lara MC, Valentino ML, Torres-Torronteras J, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): biochemical features and therapeutic approaches. *Biosci Rep*. 2007;27(1-3):151-63. DOI:10.1007/s10540-007-9043-2
6. Nishino I, Spinazzola A, Papadimitriou A, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: an autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations. *Ann Neurol*. 2000;47(6):792-800. PMID: 10852545.
7. Kurihara T. Mitochondrial Neurogastrointestinal encephalomyopathy and its Pathophysiology. *Intern Med*. 2006;45(7):415-6. DOI:10.2169/internalmedicine.45.0148
8. Hirano I, Stevoff C, Hirano M. Gastrointestinal manifestations of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy.

- миопатия (MNGIE). *Gastroenterology*. 2001;120(5):224. DOI:10.1016/s0016-5085(01)81114-8
9. Hirano M, Carelli V, De Giorgio R, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): Position paper on diagnosis, prognosis, and treatment by the MNGIE International Network. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(2):376-87. DOI:10.1002/jimd.12300
10. Vax BE. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: approaches to diagnosis and treatment. *J Transl Genet Genom*. 2020;4:1-16. DOI:10.20517/jtgg.2020.08
11. Казаков В.М., Скоромец А.А., Руденко Д.И., и др. Митохондриальные болезни: миопатии, энцефалопатии и энцефаломиелополиневропатии. *Неврологический журнал*. 2018;23(6):272-81 [Kazakov VM, Skoromets AA, Rudenko DI, et al. Mitochondrial diseases: myopathies, encephalomyopathies and encephalomyelopolineuropathies. *Neurological Journal*. 2018;23(6):272-81 (in Russian)]. DOI:10.18821/1/560-9545-2018-23-6-272-281
12. Millar WS, Lignelli A, Hirano M. MRI of five patients with mitochondrial neurogastroencephalomyopathy. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(6):1537-41. DOI:10.2214/ajr.182.6.1821537
13. Chaudhry N, Patidar Y, Puri V. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes unveiled by valproate. *J Pediatr Neurosci*. 2013;8:135-7. DOI:10.4103/1817-1745.117847
14. Иллариошкин С.Н. Алгоритм диагностики митохондриальных энцефалопатий. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2007;(3):23-7 [Illarioshkin S.N. Algoritm diagnostiki mitokhondrial'nykh entsefalomiopatii. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2007;(3):23-7 (in Russian)].
- Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2022



OMNIDOCTOR.RU

Роль интерлейкина-1 в развитии заболеваний человека: перспективы фармакотерапии. Обзор литературы

Е.А. Насонов^{✉1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

По современным представлениям, иммуновоспалительные заболевания человека (ИВЗ) в зависимости от преобладающих механизмов иммунопатогенеза разделяются на 2 основные категории: аутоиммунные и аутовоспалительные. В то же время в патогенезе большинства ИВЗ принимают участие и аутоиммунные, и аутовоспалительные механизмы, сложное взаимодействие которых находит отражение в полиморфизме клинических проявлений, вариантов течения, исходов и эффективности терапии. Предполагается, что при ИВЗ гиперпродукция цитокинов семейства интерлейкина (ИЛ)-1, являющегося одним из ключевых регуляторов врожденного иммунитета, определяет «перекрест» между механизмами аутовоспаления и аутоиммунитета. В настоящее время для подавления патологических эффектов ИЛ-1 в клинической практике используют препараты анакинры – рекомбинантный негликозилированный аналог антагониста рецептора ИЛ-1, блокирующий сигнализацию как ИЛ-1 β , так и ИЛ-1 α , и канакинумаб – моноклональные антитела к ИЛ-1 β . Анализ результатов клинического применения этих препаратов свидетельствует о том, что ингибицию ИЛ-1 следует рассматривать как перспективное направление фармакотерапии системных аутовоспалительных заболеваний и критических состояний, связанных с развитием гипервоспаления, у детей и взрослых.

Ключевые слова: системные аутовоспалительные заболевания, интерлейкин-1, анакинра, канакинумаб, COVID-19

Для цитирования: Насонов Е.А. Роль интерлейкина-1 в развитии заболеваний человека: перспективы фармакотерапии. Обзор литературы. Терапевтический архив. 2022;94(8):999–1005. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201781

REVIEW

Role of interleukin-1 in human diseases: pharmacotherapy prospects: A review

Evgeny L. Nasonov^{✉1,2}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

According to current concepts, human immunoinflammatory diseases (IIDs), depending on the prevailing mechanisms of immunopathogenesis, are divided into two main categories: autoimmune and autoinflammatory. At the same time, both autoimmune and autoinflammatory mechanisms are involved in the pathogenesis of most IIDs, and the complex interaction of these mechanisms is reflected in the polymorphism of clinical presentation, course variants, outcomes and therapy efficacy. It is suggested that in IIDs, overproduction of cytokines of the interleukin (IL)-1 family, which is one of the key regulators of innate immunity, determines the "crossing" between autoinflammation and autoimmunity mechanisms. Currently, anakinra, a recombinant non-glycosylated analog of the IL-1 receptor antagonist that blocks both IL-1 β and IL-1 α signaling, and canakinumab, a monoclonal antibody to IL-1 β , are used in clinical practice to inhibit the pathological effects of IL-1. Analysis of the treatment outcomes with these drugs suggests that IL-1 inhibition should be considered a promising direction of pharmacotherapy of systemic autoinflammatory diseases and critical conditions associated with hyperinflammation in children and adults.

Keywords: systemic autoinflammatory diseases, interleukin-1, anakinra, canakinumab, COVID-19

For citation: Nasonov EL. Role of interleukin-1 in human diseases: pharmacotherapy prospects: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(8):999–1005. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201781

По современным представлениям, иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ) человека в зависимости от преобладающих механизмов иммунопатогенеза разделяют на аутоиммунные и аутовоспалительные, однако в патогенезе большинства ИВЗ принимают участие как аутоиммунные, так и аутовоспалительные механизмы, сложное взаимодействие которых находит отражение в полиморфизме клинических проявлений, вариантов течения, исходов и эффективности терапии. В рамках иммунологического «континуума» условно выделяют 5 субтипов аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний: моногенные аутовоспалительные заболевания, комплексные аутовоспалительные заболевания, заболевания со «смешан-

ном паттерном», полигенные аутоиммунные заболевания, моногенные аутоиммунные заболевания [1, 2].

Предполагается, что при ИВЗ гиперпродукция цитокинов семейства интерлейкина (ИЛ)-1 определяет «перекрест» между механизмами аутовоспаления и аутоиммунитета [3–5]. Эти цитокины играют важную роль в дифференцировке, поляризации и функции иммунных клеток, участвующих в реакциях врожденного иммунитета, индуцирующего острое и хроническое воспаление при ИВЗ [4, 6–8]. Провоспалительные свойства ИЛ-1 определяются индукцией синтеза других провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α – ФНО- α , ИЛ-6 и других), а также самого ИЛ-1 β (за счет механизма аутоамплификации), хемокинов,

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Насонов Евгений Львович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: nasonov@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

✉ **Evgeny L. Nasonov**. E-mail: nasonov@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

Таблица 1. САВЗ: общая характеристика

Table 1. Systemic autoinflammatory diseases: general features

Заболевание	Тип наследования/ Возраст	Клинические проявления					Терапия	
		лихорадка	артралгия/ артрит	поражение кожи	серозит	лимфаденопатия		другие
Моногенные САВЗ								
Семейная средиземноморская лихорадка	АР/Дети, взрослые	+	+	+	+	-	Амилоидоз	Колхицин, ингибиторы ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб)
Синдром TRAPS	АД/Дети, взрослые	+	+		+	-	Мигрирующие мышечные боли, отек орбит, амилоидоз	Ингибиторы ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб)
Синдромы FCAS	АД/Дети, взрослые (MWS)	+	+	+			Конъюнктивит	Ингибиторы ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб)
MWS		+	+	+			Увеит, эписклерит, нейросенсорная тугоухость, амилоидоз	
CINCA _s		+		+			Увеит, отек диска зрительного нерва, асептическая менингитопатия, нейросенсорная тугоухость, атрофия сетчатки, амилоидоз	
MKD	АР/Дети	+	+	+		+	Тошнота, диарея, боль в животе, язвы в ротовой полости и на генио-таллиях, спленомегалия, концентрация IgD > 100 ед/мл	Глюкокортикостероиды, анакинра
FCAS2	АД/Дети	+	+	+			Миалгия, головная боль, боль в животе, нейросенсорная тугоухость	Анакинра, ингибиторы ФНО-α и ИЛ-6
PAPA _s	АД/Дети, взрослые		+				Гангренозная пиодермия, тяжелая угревая сыпь, абсцесс кожи, рецидивирующие стерильные язвы	

низкомолекулярных медиаторов воспаления (оксида азота и простагландинов), экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках, стимуляции гранулопоэза, а, кроме того, участием в регуляции Th1 и Th17-типов иммунного ответа, многочисленными деструктивными и катаболическими эффектами, вызывающими деструкцию хряща суставов и костную резорбцию. Гиперпродукция ИЛ-1 ассоциируется с развитием разнообразных общих конституциональных симптомов, которые определяют как восприятие болезни (sickness behavior), а также участвует в индукции лихорадки, развитии «воспалительной» и «нейропатической» боли, вызывает потерю аппетита, депрессию, недомогание, социальную дезадаптацию, медленноволновой (slow-wave) сон, снижает расходование энергии и пр.

Наиболее важное патогенетическое значение ИЛ-1 имеет в развитии системных аутовоспалительных заболеваний (САВЗ), которые представляют собой гетерогенную группу наследственных (аутосомно-доминантных или аутосомно-рецессивных) моногенных и комплексных (муль-

тифакториальных) ИВЗ, связанных с патологической дисрегуляцией врожденного иммунитета и характеризующихся характерным фенотипическим набором клинических проявлений (табл. 1). В отсутствие лечения прогрессирование САВЗ (чаще у детей) может приводить к органной недостаточности, связанной с развитием реактивного амилоидоза. Классические моногенные САВЗ обычно развиваются в детском возрасте, но трудности ранней диагностики нередко приводят к длительной задержке в постановке диагноза. При этом у многих пациентов, которым диагноз САВЗ был впервые поставлен во взрослом возрасте, в анамнезе имели место эпизоды необъяснимой рецидивирующей лихорадки и другие клинические и лабораторные признаки воспаления.

Подавление провоспалительных эффектов ИЛ-1 с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) рассматривают как перспективный подход к лечению САВЗ [9–15]. В настоящее время в клинической практике используют 3 ГИБП, ингибирующих ИЛ-1, механизмы действия которых направлены на блокирование

Таблица 1. САВЗ: общая характеристика (Окончание)**Table 1. Systemic autoinflammatory diseases: general features (End)**

MWS	AP/Дети						Рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, дизэритропоэтическая анемия, нейтрофильный дерматоз, нарушение роста	
DIRA	AP/Дети			+			Неонатальная стерильная остеопения, периостит, пустулез, мультифокальный остеомиелит	Анакинра
Синдром Блау	AD/Дети		+		+		Тяжелый гранулематозный пануевит	Глюкокортикостероиды, анакинра, ингибиторы ФНО-α
Синдром PRAAS	AP/Дети	+		+		+	Прогрессирующая липодистрофия, нарушение роста губ, слабость и атрофия мышц, кальцификация ганглиев, конъюнктивит, хондрит (нос, ушные раковины), асептический менингит	Глюкокортикостероиды, анакинра, ингибиторы ИЛ-6, ФНО-α, ингибиторы янус-киназ
Синдром VEXAS	Взрослые	+				+	Хондрит ушей и носа, венозный тромбоз, миелодисплазия	Нет данных
Комплексные САВЗ								
PFAPA	Дети, взрослые	+				+	Боль в животе, головная боль, фарингит, афтозные язвы	Ингибиторы ИЛ-1
Болезнь Стилла взрослых	Дети (системный ЮИА), взрослые	+		+		+		Ингибиторы ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α
Синдром Шницлера	Взрослые	+		+		+	Моноклональная гаммапатия IgM (реже IgG)	Ингибиторы ИЛ-1

Примечание (здесь и в табл. 2). AP – аутосомно-рецессивный; AD – аутосомно-доминантный; TRAPS – периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО (Tumor Necrosis Receptor-Associated Periodic Syndrome); FCAS – семейный холодовой аутовоспалительный синдром (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome); MWS – синдром Макла–Уэллса (Muckle–Wells Syndrome); CINCA/NOMID – хронический детский кожно-артикулярно-неврологический синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular/Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease); MKD/HIDS – синдром дефицита мевалонаткиназы/гипер-IgD-синдром (Mevalonate Kinase Deficiency Syndrome/Hyper-IgD Syndrome); PAPA – пиогенный артрит, гангренозная пиодермия и акне (Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne); DIRA – дефицит антагониста рецептора ИЛ-1 (Deficiency of IL-1 Receptor Antagonist); PRAAS – протеосом-ассоциированный аутовоспалительный синдром (Proteasom-Associated Autoinflammatory Syndrome); VEXAS – воспалительный синдром у взрослых, характеризующийся наличием вакуолей в миелоидных и эритроидных клетках-предшественниках и соматическими мутациями (Vacuoles, E1-enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic); PFAPA – синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis).

связывания ИЛ-1 с рецептором (анакинра) или эффектов самого ИЛ-1β (канакинумаб).

Анакинра представляет собой рекомбинантный негликозилированный аналог антагониста рецептора ИЛ-1, который блокирует сигнализацию как ИЛ-1β, так и ИЛ-1α [16]. У взрослых, подростков и детей стартовая доза препарата составляет 1–2 мг/кг в день, вводится подкожно. При неэффективности назначают 3–4 мг/кг в день, максимальная доза – 8 мг/кг в день. Абсолютная биодоступность препарата в дозе 70 мг (подкожно) – 95%, максимальная концентрация в плазме достигается через 3–7 ч (при введении в дозе 1–2 мг/кг в день), а период полужизни равен 4–6 ч; клиренс осуществляется в почках.

Внедрение анакинры в клиническую практику началось с 2001 г., когда препарат был зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита (РА), а в дальнейшем – криопирин-ассоциированных периодических синдромов (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes – CAPS) и синдрома DIRA (Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist), связанного с дефицитом синтеза ИЛ-1RA.

Канакинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела, высокоспецифичные (не взаимодействует с ИЛ-1α и рецепторным антагонистом ИЛ-1) к ИЛ-1β [17, 18]. Эти антитела получены с использованием гибридомы от генетически модифицированных мышей, несущих ген иммуноглобулина человека.

Таблица 2. Спектр заболеваний, при которых продемонстрирована эффективность ингибиторов ИЛ-1 [10, 12–15]
Table 2. Spectrum of diseases in which IL-1 inhibitors are effective [10, 12–15]

Моногенные аутовоспалительные заболевания

- Семейная средиземноморская лихорадка (мутация гена *MEFV*, пирин)
- Наследственные аутовоспалительные синдромы – CAPS/TRAPS/MKD/HIDS (мутация гена *NLRP3* и др.)
- Хронический небактериальный остеомиелит (CRMO/CNO)
- Синдром PAPA
- Синдром PASH
- Синдром DIRA
- Синдром Блау/гранулематозный артрит
- Дефицит мевалонаткиназы/гипер-IgD-синдром (MKD/HIDS)
- Синдром Маджида
- NLRP12-аутовоспалительный синдром
- Недифференцированное САВЗ

Комплексные и «смешанные» аутовоспалительные заболевания

- Системный ЮИА
- Болезнь Стилла взрослых
- Подагра (активация NLRP3-инфламмосомы кристаллами моноурата натрия)
- Артрит, вызванный кристаллами кальция пирофосфата (псевдоподагра)
- Артрит, вызванный кристаллами гидроксиапатита
- Анкилозирующий спондилит
- Псориатический артрит
- Остеоартрит
- Синдром Шницлера
- Болезнь Бехчета
- Уртикарный васкулит
- Синдром Свита
- Нейтрофильный панникулит
- Болезнь Эрдгейма–Честера
- Синдром SAPHO
- Синдром PFAPA
- Гнойный гидраденит
- Мультицентрическая болезнь Кастлемана
- Гангренозная пиодермия

Полигенные аутоиммунные заболевания

- РА
- Системная красная волчанка (артрит)
- Первичный синдром Шегрена
- Гигантоклеточный артериит

Другие заболевания

- Идиопатический рецидивирующий перикардит
- Застойная сердечная недостаточность
- Острый инфаркт миокарда
- Миокардит и дилатационная кардиомиопатия
- Рефрактерный полисерозит

Гипервоспалительные синдромы

- Болезнь Kawasaki
- Вторичный синдром активации макрофагов/гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз при ИВЗ
- COVID-19-ассоциированный гипервоспалительный синдром

Примечание. CRMO/CNO – хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит/хронический небактериальный остеомиелит (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis/Chronic Nonbacterial Osteomyelitis); PASH – гангренозная пиодермия, акне, гнойный гидраденит (Pyoderma gangrenosum, Acne, Suppurative Hidradenitis); SAPHO – синовит, акне, пустулез, гиперостоз и остит – аутовоспалительное заболевание, характеризующееся корреляцией нейтрофильного кожного поражения и хронического остеомиелита (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis/Osteitis); NLRP12 – цитозольный белок, Nod-подобный рецептор семейства NALP, участвующий в регуляции воспаления (NLR family, pyrin domain containing 12).

В настоящее время канакинумаб официально разрешен для применения при CAPS, системном ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА), болезни Стилла взрослых и подагрическом артрите. Примечательно, что изначально канакинумаб разрабатывали для лечения РА. Однако при анализе исследований II–III фазы установлена низкая вероятность более высокой эффективности канакинумаба по сравнению с другими ГИБП, что привело к приостановке дальнейших клинических испытаний этого препарата при РА.

С момента регистрации и по настоящее время накапливаются данные, касающиеся применения анакинры и канакинумаба для лечения широкого круга САВЗ и гипервоспалительных синдромов, в патогенезе которых предполагается участие аутовоспалительных механизмов, связанных с нарушением синтеза ИЛ-1 (табл. 2).

В контексте перспектив применения ингибиторов ИЛ-1 огромный интерес вызвали результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (РПКИ)

CANTOS (CANakinumab anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) по изучению эффективности терапии канакинумабом как нового подхода к вторичной профилактике кардиоваскулярных осложнений в общей популяции больных с тяжелым атеросклеротическим поражением сосудов [19, 20]. Эти данные имеют не только важное клиническое, но и фундаментальное значение, подтверждающее роль воспаления в развитии атеросклероза [21, 22].

Новое показание для применения ингибиторов ИЛ-1 связано с лечением широкого спектра потенциально летальных гипервоспалительных синдромов, развивающихся в качестве осложнений ИВЗ (синдром активации макрофагов/гемофагocитарный лимфогистиоцитоз) и COVID-19 [23, 24]. В настоящее время участие ИЛ-1, гиперпродукция которого связана с SARS-CoV-2-индуцируемой активацией NLRP3-инфламмосомы, в развитии COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома можно считать абсолютно доказанным [25]. По данным РПКИ (CORIMUNO, SAVE-MORE) [26, 27] и метаанализов [28, 29], у пациентов с COVID-19-ассоциированным гипервоспалительным синдромом применение анакинры позволяло снизить летальность (на 50%) и потребность в искусственной вентиляции легких. Имеются данные о том, что раннее назначение анакинры (в среднем через 9 дней после появления симптомов COVID-19) оказалось более эффективным, чем позднее назначение препарата (в среднем через 15 дней; отношение рисков – ОР 0,33 и 0,82 соответственно), но эти различия не достигли статистической значимости. Наиболее высокая эффективность анакинры зарегистрирована у пациентов с выраженным увеличением концентрации С-реактивного белка (>100 мг/л) и растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназы (>6 нг/мл⁻¹) [27], что нашло свое отражение в рекомендациях, касающихся лечения пациентов с COVID-19-ассоциированным гипервоспалительным синдромом [30]. Имеются данные об успешном применении высоких доз анакинры (1–10 мг/кг в день) в виде постоянных или перманентных (2 раза в день) внутривенных инфузий для лечения у пациентов синдрома активации макрофагов/гемофагocитарного лимфогистиоцитоза [31–33].

Данные, касающиеся эффективности канакинумаба при COVID-19, противоречивы. Так, по результатам одного из РПКИ ($n=454$), у пациентов, госпитализированных с тяжелым COVID-19, однократная внутривенная инфузия

канакинумаба (400–800 мг в зависимости от массы тела) не влияла на летальность, которая составила 4,9% у пациентов в группе канакинумаба и 7,2% в группе плацебо, а нежелательные лекарственные реакции зарегистрировали у 16 и 20,6% пациентов соответственно [34]. Сходные данные получены в другом РПКИ, в котором изучали эффективность канакинумаба у пациентов с COVID-19, осложненным поражением миокарда. Так, 28-дневная летальность составила 18,8% в группе плацебо, 21,4% – у пациентов, получивших инфузию канакинумаба (300 мг), и 6,7% – у больных, которым назначили 600 мг канакинумаба [35]. Однако по результатам серии открытых наблюдательных исследований [36–39] и их метаанализа [40] лечение канакинумабом ассоциируется со снижением общей летальности (ОР 0,56; $p=0,02$) и концентрации С-реактивного белка ($p<0,0003$).

Таким образом, блокирование ИЛ-1 с использованием рекомбинантного рецепторного антагониста ИЛ-1 (анакинры) или моноклонального антитела к ИЛ-1 β (канакинумаб) следует рассматривать как перспективное направление фармакотерапии САВЗ и критических состояний, связанных с развитием гипервоспаления, у детей и взрослых. Эти препараты соответствуют критериям жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств и заслуживают широкого внедрения в клиническую практику.

Раскрытие интересов. Автор подтверждает, что получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

Disclosure of interest. The author confirms that he receives fees for consulting services in the field of scientific and pedagogical activity (educational services, scientific articles, participation in expert councils, participation in research, etc.).

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

Список сокращений

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ИВЗ – иммуновоспалительные заболевания
 ИЛ – интерлейкин
 ОР – отношение рисков
 РА – ревматоидный артрит
 РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование
 САВЗ – системные аутовоспалительные заболевания
 ФНО – фактор некроза опухоли
 ЮИА – ювенильный идиопатический артрит
 CAPS – криопирин-ассоциированный периодический синдром (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome)
 CINCA/NOMID – хронический рецидивирующий мультифокально-неврологический синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular/ Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease)
 CRMO/CNO – хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит/хронический небактериальный остеомиелит (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis/Chronic Nonbacterial Osteomyelitis)
 DIRA – дефицит антагониста рецептора ИЛ-1 (Deficiency of IL-1 Receptor Antagonist)
 FCAS – семейный холодовой аутовоспалительный синдром (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome)

MKD/HIDS – синдром дефицита мевалонаткиназы/гипер-IgD-синдром (Mevalonate Kinase Deficiency Syndrome/Hyper-IgD Syndrome)
 MWS – синдром Макла–Уэллса (Muckle–Wells Syndrome)
 NLRP12 – цитозольный белок, Nod-подобный рецептор семейства NALP, участвующий в регуляции воспаления (NLR family, pyrin domain containing 12)
 PAPA – пиогенный артрит, гангренозная пиодермия и акне (Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne)
 PASH – гангренозная пиодермия, акне, гнойный гидраденит (Pyoderma gangrenosum, Acne, Suppurative Hidradenitis)
 PFAPA – синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis)
 PRAAS – протеосом-ассоциированный аутовоспалительный синдром (Proteasom-Associated Autoinflammatory Syndrome)
 SAPHO – синовит, акне, пустулез, гиперостоз и остит (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis/Osteitis)
 TRAPS – периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО (Tumor Necrosis Receptor-Associated Periodic Syndrome)
 VEXAS – воспалительный синдром у взрослых, характеризующийся наличием вакуолей в миелоидных и эритроидных клетках-предшественниках и соматическими мутациями (Vacuoles, E1-enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McGonagle D, McDermott MF. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLoS Med.* 2006;3(8):e297. DOI:10.1371/journal.pmed.0030297
2. Szekecz Z, McInnes IB, Schett G, et al. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):585-95. DOI:10.1038/s41584-021-00652-9
3. Dinarello CA. An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer. *Molecular Med.* 2014;20(Suppl. 1):S43-58. DOI:10.2119/molmed.2014.00232
4. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):60-77 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-60-77
5. Doria A, Zen M, Bettio S, et al. Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):22-30. DOI:10.1016/j.autrev.2012.07.018
6. Migliorini P, Italiani P, Pratesi F, et al. The IL-1 family cytokines and receptors in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2020;19(9):102617. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102617
7. Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):14-24. DOI:10.1038/nrrheum.2016.166
8. Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(10):612-32. DOI:10.1038/s41584-019-0277-8
9. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(8):633-52. DOI:10.1038/nrd3800
10. Malcova H, Milota T, Strizova Z, et al. Interleukin-1 Blockade in Polygenic Autoinflammatory Disorders: Where Are We now? *Front Pharmacol.* 2021;11:619273. DOI:10.3389/fphar.2020.619273
11. Calabrese L, Fiocco Z, Satoh TK, et al. Therapeutic potential of targeting interleukin-1 family cytokines in chronic inflammatory skin diseases. *Br J Dermatol.* 2022;186(6):925-41. DOI:10.1111/bjd.20975
12. Bettiol A, Lopalco G, Emmi G, et al. Unveiling the Efficacy, Safety, and Tolerability of Anti-Interleukin-1 Treatment in Monogenic and Multifactorial Autoinflammatory Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):1898. DOI:10.3390/ijms20081898
13. Cavalli G, Dinarello CA. Anakinra Therapy for Non-cancer Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol.* 2018;9:1157. DOI:10.3389/fphar.2018.01157. Erratum in: *Front Pharmacol.* 2019;10:148.
14. Stefania S, Colia R, Cinzia R, et al. Off-label use of anti-IL-1 drugs in rheumatic diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021;35:20587384211006584. DOI:10.1177/20587384211006584
15. Maniscalco V, Abu-Rumeileh S, Mastrolia MV, et al. The off-label use of anakinra in pediatric systemic autoinflammatory diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20959575. DOI:10.1177/1759720X20959575
16. CvetkovicRS, KeatingG. Anakinra. *BioDrugs.* 2002;16(4):303-11; discussion 313-4. DOI:10.2165/00063030-200216040-00005
17. Gram H. Preclinical characterization and clinical development of ILARIS(®) (canakinumab) for the treatment of autoinflammatory diseases. *Curr Opin Chem Biol.* 2016;32:1-9. DOI:10.1016/j.cbpa.2015.12.003
18. Gram H. The long and winding road in pharmaceutical development of canakinumab from rare genetic autoinflammatory syndromes to myocardial infarction and cancer. *Pharmacol Res.* 2020;154:104139. DOI:10.1016/j.phrs.2019.01.023
19. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-31. DOI:10.1056/NEJMoa1707914
20. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10118):319-28. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32814-3
21. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии. *Терапевтический архив.* 2018;90(5):4-12 [Nasonov EL, Popkova TV. Atherosclerosis: perspectives of anti-inflammatory therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2018;90(5):4-12 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh20189054-12
22. Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis – from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(8):589-610. DOI:10.1038/s41573-021-00198-1
23. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
24. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255-73. DOI:10.1056/NEJMra2026131
25. Vora SM, Lieberman J, Wu H. Inflammasome activation at the crux of severe COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(11):694-703. DOI:10.1038/s41577-021-00588-x
26. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):295-304. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30556-7
27. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milonis H, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med.* 2021;27(10):1752-60. DOI:10.1038/s41591-021-01499-z
28. Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, et al.; International Collaborative Group for Anakinra in COVID-19. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(10):e690-7. DOI:10.1016/S2665-9913(21)00216-2
29. Kyriakoulis KG, Kollias A, Poulakou G, et al. The Effect of Anakinra in Hospitalized Patients with COVID-19: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021;10(19):4462. DOI:10.3390/jcm10194462
30. van de Veerndonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(1):39-50. DOI:10.1038/s41591-021-01643-9
31. Gilboa M, Bornstein G, Ben-Zvi I, Grossman C. Macrophage activation syndrome complicating rheumatic diseases in adults: case-based review. *Rheumatol Int.* 2020;40(4):663-9. DOI:10.1007/s00296-019-04393-7
32. Ajeganova S, De Becker A, Schots R. Efficacy of high-dose anakinra in refractory macrophage activation syndrome in adult-onset Still's disease: when dosage matters in overcoming secondary therapy resistance. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20974858. DOI:10.1177/1759720X20974858
33. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2(5):276-82. DOI:10.1002/acr2.11135
34. Caricchio R, Abbate A, Gordeev I, et al. Effect of Canakinumab vs Placebo on Survival Without Invasive Mechanical Ventilation in Patients Hospitalized With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(3):230-9. DOI:10.1001/jama.2021.9508
35. Cremer PC, Sheng CC, Sahoo D, et al. Double-blind randomized proof-of-concept trial of canakinumab in patients with COVID-19 associated cardiac injury and heightened inflammation. *Eur Heart J Open.* 2021;1(1):oeab002. DOI:10.1093/ehjopen/oeab002

36. Generali D, Bosio G, Malberti F, et al. Canakinumab as treatment for COVID-19-related pneumonia: A prospective case-control study. *Int J Infect Dis.* 2021;104:433-40. DOI:10.1016/j.ijid.2020.12.073
37. Katia F, Myriam DP, Ucciferri C, et al. Efficacy of canakinumab in mild or severe COVID-19 pneumonia. *Immun Inflamm Dis.* 2021;9(2):399-405. DOI:10.1002/iid3.400
38. Mastroianni A, Greco S, Chidichimo L, et al. Early use of canakinumab to prevent mechanical ventilation in select COVID-19 patients: A retrospective, observational analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021;35:20587384211059675. DOI:10.1177/20587384211059675
39. Potalivo A, Montomoli J, Facondini F, et al. Sixty-Day Mortality Among 520 Italian Hospitalized COVID-19 Patients According to the Adopted Ventilatory Strategy in the Context of an Integrated Multidisciplinary Clinical Organization: A Population-Based Cohort Study. *Clin Epidemiol.* 2020;12:1421-31. DOI:10.2147/CLEP.S278709
40. Ao G, Wang Y, Li A, et al. The effect of canakinumab on clinical outcomes in patients with COVID-19: A meta-analysis. *J Infect.* 2022;84(6):834-72. DOI:10.1016/j.jinf.2022.03.011

Статья поступила в редакцию/The article received: 11.05.2022



OMNIDOCTOR.RU

Обоснование выбора антибиотика для лечения цистита: рекомендации клинических фармакологов. Обзор литературы

С.В. Яковлев^{✉1,2}, М.П. Суворова^{1,2}

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В последние годы достигнута гармонизация отечественных и зарубежных клинических рекомендаций по лечению цистита. В качестве средств 1-й линии рекомендованы нитрофураны и фосфомицина трометамол, в качестве альтернативных препаратов – пероральные цефалоспорины III поколения. Фторхинолоны исключены из рекомендованных средств из-за неблагоприятного профиля переносимости. Основным обоснованием включения в рекомендации в качестве средств 1-й линии терапии служит уровень устойчивости уропатогенов, прежде всего ведущего – *Escherichia coli* – к антибиотикам. Стабильно низкая устойчивость *E. coli* в Российской Федерации отмечена к нитрофуранам и фосфомицину (<5%), более высокая – к цефалоспорином. Среди нитрофуранов фуразидин характеризуется более высокой активностью против *E. coli* по сравнению с нитрофурантоином. Калиевая соль фуразидина в лекарственной форме с магния карбонатом основным является предпочтительной, поскольку характеризуется более высокой биодоступностью и обеспечивает терапевтический уровень концентраций в моче выше минимальной подавляющей концентрации в течение всего периода дозирования. В связи с глобальным ростом устойчивости уропатогенов, наблюдаемым в последние годы, эксперты стали обращать все больше внимания на экологическую безопасность антимикробной терапии с целью минимизации риска развития сопутствующего (параллельного) ущерба терапии, способствующего селекции полирезистентных штаммов микроорганизмов. В последнем документе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2021 г. эксперты разделили антибиотики на 3 группы (ACCESS, WATCH, RESERVE) по приоритету выбора. Из препаратов для лечения цистита в группу ACCESS включены нитрофурантоин и фуразидин как средства с минимальным сопутствующим эффектом, а фосфомицина трометамол и цефалоспорины указаны в группе WATCH. Таким образом, с позиции экологической безопасности при лечении цистита эксперты ВОЗ рекомендуют в 1-й линии терапии назначать нитрофураны.

Ключевые слова: цистит, инфекции мочевыводящих путей, антибактериальная терапия, *Escherichia coli*, нитрофураны, антибиотикорезистентность, экологическая безопасность антибиотиков, коллатеральное повреждение антибиотикотерапии

Для цитирования: Яковлев С.В., Суворова М.П. Обоснование выбора антибиотика для лечения цистита: рекомендации клинических фармакологов. Обзор литературы. Терапевтический архив. 2022;94(8):1006–1013. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201775

REVIEW

Rationale for choosing an antibiotic for the treatment of cystitis: recommendations of clinical pharmacologists: A review

Sergey V. Yakovlev^{✉1,2}, Margarita P. Suvorova^{1,2}

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

²Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

In recent years, the harmonization of domestic and foreign clinical recommendations for the treatment of cystitis has been achieved. Nitrofurans and fosfomycin trometamol are recommended as first line therapy antibiotics, and oral 3rd generation of cephalosporins are recommended as alternative antibiotics; fluoroquinolones are excluded from the recommended medications due to an unfavorable safety profile. The main rationale for inclusion of antibiotics in the recommendations as a first line therapy of cystitis is the level of resistance of uropathogens to antibiotics, primarily *Escherichia coli*. Stable low level of resistance of *E. coli* in Russia was noted to nitrofurans and fosfomycin (<5%), higher to cephalosporins. Among nitrofurans, furazidone is characterized by higher activity against *E. coli* compared to nitrofurantoin. The potassium salt of furazidone in dosage form with magnesium carbonate is preferred, since it is characterized by higher bioavailability and provides a therapeutic level of concentrations in urine above the MIC during the entire dosing period. Due to the global increase in the resistance of uropathogens observed in recent years, experts have begun to pay more and more attention to the ecological safety of antimicrobial therapy in order to minimize the risk of concomitant (collateral) damage, contributing to the selection of multi-drug resistant strains of microorganisms. In the latest WHO document of 2021, experts divided antibiotics into three groups (ACCESS, WATCH, RESERVE) according to the priority of choice. The ACCESS group of drugs for the treatment of cystitis includes nitrofurantoin and furazidone as agents with minimal collateral effect, while fosfomycin trometamol and cephalosporins are listed in the WATCH group. Thus, from the standpoint of ecological safety, WHO experts recommend prescribing nitrofurans in the treatment of cystitis in the first line of therapy.

Keywords: cystitis, urinary tract infections, antibacterial therapy, *Escherichia coli*, nitrofurans, antibiotic resistance, environmental safety of antibiotics, collateral damage of antibiotic therapy

For citation: Yakovlev SV, Suvorova MP. Rationale for choosing an antibiotic for the treatment of cystitis: recommendations of clinical pharmacologists: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(8):1006–1013. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201775

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Яковлев Сергей Владимирович** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач – клинический фармаколог ГКБ им. С.С. Юдина. Тел.: +7(916)681-91-92; e-mail: antimicrob@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7606-8608

Суворова Маргарита Петровна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач – клинический фармаколог ГКБ им. С.С. Юдина. ORCID: 0000-0002-1389-6454

✉ **Sergey V. Yakovlev.** E-mail: antimicrob@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7606-8608

Margarita P. Suvorova. ORCID: 0000-0002-1389-6454

Актуальность

Глобальный рост антибиотикорезистентности среди наиболее актуальных возбудителей инфекций человека, наблюдаемый в последние годы, требует серьезного пересмотра отношения врачей к проблеме рациональной антимикробной терапии. Недавно опубликованы результаты проспективного исследования, проведенного во всех регионах мира в 2019 г., в котором установлено, что от инфекций, вызванных антибиотикоустойчивыми возбудителями, ежегодно умирают 4,95 млн человек, при этом в 1,27 млн случаев смерть непосредственно обусловлена антимикробной резистентностью (АМР) [1]. Особый интерес представляет тот факт, что наибольшее число летальных случаев (около 800 тыс. смертей ежегодно), обусловленных АМР среди всех патогенов, связано с *Escherichia coli*, которая, как известно, является главным возбудителем инфекций мочевыводящих путей (ИМВП). В другом недавно проведенном многоцентровом исследовании [2] показано, что ежегодное число смертей при ИМВП, вызванных АМР-возбудителями, составляет 64 тыс., 260 тыс. смертей непосредственно обусловлены АМР. При этом наибольшее число смертей связано с *E. coli*, устойчивой к цефалоспорином и фторхинолонам.

Наибольшее значение АМР имеет при нозокомиальных инфекциях, однако в последние годы в Российской Федерации стали чаще регистрировать устойчивые микроорганизмы у пациентов с внебольничными ИМВП, в частности со штаммами *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующими β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и устойчивыми к цефалоспорином и фторхинолонам [3] (рис. 1). Так, продукция БЛРС среди внебольничных штаммов *E. coli* увеличилась с 8,5 до 27% в период с 2011 по 2018 гг.

ИМВП занимают 2-е по частоте место после острых респираторных инфекций, а самыми частыми среди них являются инфекции нижних отделов МВП – острый и рецидивирующий цистит. По весьма консервативной оценке, распространенность острого цистита (ОЦ) у взрослых женщин составляет около 11% [5], следовательно, в РФ следует ожидать примерно 8 млн ежегодных случаев, и это без учета рецидивирующих и хронических инфекций. В отличие от респираторных инфекций, ОЦ является бактериальной патологией, а значит, требует обязательного назначения антибактериальной терапии. Столь массовое применение антибиотиков закономерно способствует формированию устойчивости в популяции среди основных возбудителей ИМВП, прежде всего *E. coli*. Связь между частотой назначения антибиотиков и уровнем резистентности не вызывает сомнения. В недавно проведенном метаанализе показано, что отношение шансов развития АМР у *E. coli* в течение 1 мес после применения антибиотика по поводу ИМВП составляет 4,40 (95% доверительный интервал 3,78–5,12) по сравнению с лечением без антибиотиков; в некоторых случаях персистенция устойчивых бактерий сохраняется в течение 6–12 мес [6].

Не все антибиотики в равной степени провоцируют развитие устойчивости, что подробно обсуждается в ряде отечественных практических рекомендаций [7, 8] и далее в нашей работе. Следовательно, правильное назначение антибиотиков при ИМВП важно не только применительно к излечению конкретного пациента, но и в рамках всей медицины и общества в целом с учетом современной стратегии сдерживания антибиотикорезистентности, что находит отражение в документах научных профессиональных обществ [7, 9], международных организаций [10, 11] и правительства РФ [12].

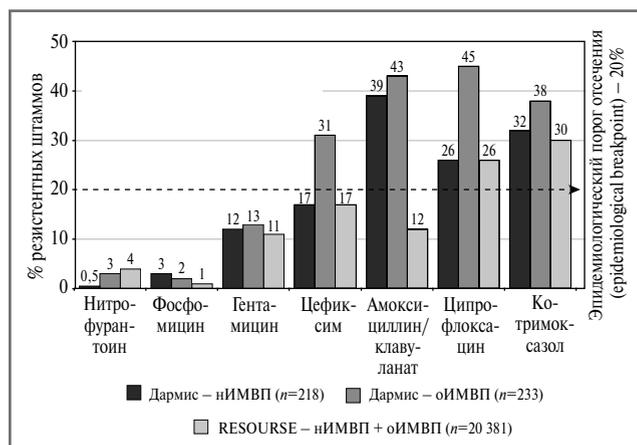


Рис. 1. Устойчивость к антибиотикам внебольничных штаммов уропатогенной *E. coli*, выделенной у больных с неосложненными и осложненными ИМВП в России: исследование ДАРМИС (2017–2018 гг.) [3] и RESOURCE (2017 г.) [4].

Примечание. нИМВП – неосложненная ИМВП, оИМВП – осложненная ИМВП.

Fig. 1. Antibiotic resistance of community-acquired strains of uropathogenic *E. coli* isolated from patients with uncomplicated and complicated urinary tract infections (UTIs) in Russia: DARMIS (2017–2018) [3] and RESOURCE (2017) studies [4].

Сложности правильного назначения антибиотиков при инфекциях нижних МВП объясняются тем, что такие пациенты приходят на прием не только к урологу, но также к врачу общей практики, терапевту, педиатру, гинекологу. Именно поэтому важна гармонизация практических рекомендаций по лечению цистита в разных медицинских дисциплинах. Кроме того, значительная часть женщин с симптомами ОЦ вообще не обращаются к врачу и, приобретая антибиотик в аптеке, получают совет у работника первого стола.

В разработке клинических рекомендаций по лечению цистита важно учитывать не только тактические вопросы выбора антибиотика с наибольшим терапевтическим потенциалом против возбудителей ИМВП, но и стратегическую задачу сдерживания антибиотикорезистентности, чтобы в перспективе в нашем арсенале остались эффективные препараты. В связи с этим интересно проследить трансформацию рекомендаций Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology – EAU) по лечению цистита с 2006 г. по настоящее время и сопоставить их с отечественными рекомендациями (табл. 1) [13–16].

В ранних документах EAU приводился перечень рекомендованных для лечения цистита антибиотиков в алфавитном порядке, без указания какого-либо приоритета в выборе. Около 10 лет назад произошло принципиальное изменение позиции экспертов EAU, и рекомендованные антибиотики ранжировали по приоритету: средства 1-й линии и альтернативные средства. Этим делением эксперты подчеркивали, что при равной эффективности следует отдавать предпочтение более фармакологически безопасным антибиотикам (в то время еще не обозначили понятие «экологическая безопасность»), к которым, помимо этого, регистрировали меньший уровень устойчивости уропатогенов. В частности, в 2011 г. уже зафиксировали более высокую устойчивость *E. coli* к фторхинолонам и цефалоспорином по сравнению с нитрофуранами и фосфомицином. В последних рекомендациях EAU (2021 г.) категорически

Таблица 1. Клинические рекомендации EAU по лечению ОЦ 2006 [13], 2011 [14], 2022 г. [15] и Российские клинические рекомендации 2021 г. [16]**Table 1. EAU clinical guidelines for the treatment of acute cystitis 2006 [13], 2011 [14], 2022 [15] and Russian Clinical Guidelines 2021 [16]**

	Рекомендации EAU		Клинические рекомендации Минздрава России
	2006	2011	2022
Рекомендованные антибиотики (по англ. алфавиту):	1-я линия терапии:	1-я линия терапии:	1-я линия терапии:
Цефподоксим	Фосфомицина трометамол	Фосфомицина трометамол	Фосфомицина трометамол
Ципрофлоксацин	Пивмециллиам	Нитрофурантоин макрокристаллический, моногидрат	Нитрофурантоин
Фосфомицина трометамол	Нитрофурантоин	Пивмециллиам	Фуразидин
Левифлоксацин	Триметоприм*		
Нитрофурантоин	Ко-тримоксазол*	Альтернатива:	Альтернатива:
Норфлоксацин		Цефподоксим	Цефиксим
Офлоксацин	Альтернатива:	Триметоприм*	
Пивмециллиам	Ципрофлоксацин	Ко-тримоксазол*	
Триметоприм	Левифлоксацин	Не рекомендуются:	Не рекомендуются:
Ко-тримоксазол	Норфлоксацин	Амоксициллин/клавуланат	Амоксициллин
	Офлоксацин	Другие цефалоспорины	Ампициллин
	Цефподоксим	Фторхинолоны	Ко-тримоксазол
			Фторхинолоны

*В регионах с устойчивостью <20%.

подчеркнуто, что препаратами 1-й линии терапии являются нитрофураны, фосфомицина трометамол и пивмециллиам, а альтернативными средствами – цефалоспорины III поколения, тогда как фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат и цефалоспорины других поколений исключены из рекомендаций из-за высокого уровня устойчивости, риска селекции резистентных микроорганизмов и/или токсичности. Российские клинические рекомендации (2021 г.) практически идентичны Европейским рекомендациям за исключением отсутствующего в РФ пивмециллиама и включенного в отечественные рекомендации фуразидина, который недоступен в других странах. Таким образом, можно говорить о достигнутом консенсусе экспертов в части рекомендаций по лечению цистита. Именно в строгом выполнении врачами первичного звена здравоохранения рекомендаций по лечению ИМВП ведущие специалисты видят успех в сдерживании АМР [17].

Для того чтобы практикующие врачи-терапевты и урологи осознанно следовали рекомендациям, необходимо привести аргументы, обосновывающие выбор экспертами определенных антибиотиков для лечения цистита. Практически важно обсудить, какие учетные факторы принимают во внимание эксперты, рекомендуя или не рекомендуя тот или иной антибиотик для лечения наиболее частой ИМВП – ОЦ и рецидивирующего цистита. Цистит относится к нетяжелым инфекциям, поэтому врачи иногда позволяют себе небольшое «творчество» и вольно подходят к трактовке рекомендаций в отличие от ситуаций с более тяжелыми инфекциями (например, пиелонефритом, сепсисом) с серьезным прогнозом.

В отличие от пиелонефрита, который является тканевой инфекцией с риском развития бактериемии, при цистите

бактериальная инвазия захватывает в основном слизистую оболочку мочевого пузыря, поэтому создание высоких концентраций антибиотика в моче, а не в тканях является основным фармакологическим условием возможности применения препарата при этом заболевании. В результате те антибиотики, которые характеризуются преимущественно почечным путем выведения, отвечают этим условиям. Однако в антимикробной терапии существует еще одна составляющая – микроорганизм – возбудитель инфекции, поэтому для лечения цистита требуются антибиотики, которые проявляют высокую природную активность против наиболее актуальных возбудителей данной инфекции. Со временем микробы приобретают способность выживать в присутствии антибиотика, то есть формировать АМР, ввиду чего текущая ситуация с АМР основных возбудителей ИМВП является 3-м учетным фактором, который надо принимать во внимание, рекомендуя антибиотик. И, наконец, новая концепция рациональной антимикробной терапии подразумевает учет экологической безопасности антибиотика, а именно его способности вызывать нарушение биоценоза на микро- и макроэкологическом уровнях и индуцировать селекцию антибиотикорезистентных бактерий. Об этой новой концепции не следует забывать при назначении антибиотиков, поскольку в глобальном аспекте нашей стратегической целью является сдерживание АМР.

С позиции клинической фармакологии следует выделить 3 основных учетных фактора выбора антибиотика при цистите.

1. Уровень природной активности антибиотика против основных возбудителей и уровень региональной устойчивости ведущих уропатогенов.

Таблица 2. Значения МПК (в мг/л) изолятов *E. coli*, выделенных у взрослых пациентов с неосложненными и осложненными внебольничными ИМВП в РФ [3]

Table 2. MIC values (mg/L) of *E. coli* isolated from adult patients with uncomplicated and complicated community-acquired UTIs in the Russian Federation [3]

Антибиотики	Неосложненные ИМВП (n=215)		Осложненные ИМВП (n=233)	
	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>Пероральные</i>				
Нитрофурантоин	16	32	16	32
Фуразидин	1	2	1	2
Фосфомицин	1	8	1	8
Цефиксим	0,25	16	0,5	16
Амоксициллин/клавуланат	8	256	8	128
Ципрофлоксацин	0,03	32	0,25	64
<i>Парентеральные</i>				
Гентамицин	0,5	32	0,5	16
Амикацин	2	4	2	8
Цефотаксим	0,125	256	0,125	0,25
Имипенем	0,125	0,25	0,125	0,25

2. Фармакокинетика антибиотика – преимущественно почечная экскреция с созданием терапевтической концентрации (концентраций выше минимальной подавляющей концентрации – МПК) активного антибиотика в моче в течение интервала дозирования.
3. Экологическая безопасность антибактериальной терапии:
 - воздействие на микробиоту желудочно-кишечного тракта и урогенитальных органов – так называемый коллатеральный, или параллельный, ущерб, существенно различающийся для разных антибиотиков;
 - селекция под действием антибиотика полирезистентных бактерий.

Антимикробная активность и резистентность

Доминирующим возбудителем острого неосложненного цистита является *E. coli*, на долю которой приходится от 70 до 90% всех случаев заболевания; при осложненном цистите, при котором имеются предрасполагающие факторы (сахарный диабет, мочекаменная болезнь, врожденные или приобретенные аномалии или обструкция мочевыводящих путей, уретральный катетер), и рецидивирующем цистите увеличивается вклад других энтеробактерий (*K. pneumoniae*, *Proteus* spp.) и энтерококков [4, 18–21].

Если в отношении *E. coli* природная активность рекомендованных антибиотиков примерно одинакова, то относительно *Enterococcus faecalis* некоторые антибиотики обладают крайне низкой природной активностью либо не действуют вообще. В частности, энтерококки природно устойчивы к антибиотикам цефалоспоринового ряда. У фосфомицина трометамола природная активность против *E. faecalis* крайне низкая, и, по данным Европейской организации по микробиологическому тестированию EUCAST, МПК фосфомицина в отношении практически

всех штаммов энтерококков находятся в диапазоне нечувствительности, то есть >4 мг/л со значением МПК₅₀=32 мг/л, в то время для нитрофурантоина 98% значений МПК находятся в диапазоне чувствительности – менее эпидемиологического порога отсечения в 32 мг/л [22].

В отношении основного возбудителя цистита *E. coli* также можно обнаружить определенные различия в уровне активности антибиотиков 1-й линии. Так, в последнем исследовании чувствительности российских уропатогенных штаммов *E. coli* приводятся значения МПК для нитрофурантоина, фуразидина и фосфомицина (табл. 2) [3]. Из представленных данных видно, что значения МПК₅₀ для фуразидина и фосфомицина одинаковые (1 мг/л), а значения МПК₉₀ для фуразидина ниже (2 и 8 мг/л), что свидетельствует о потенциально более высокой эрадикационной (и, соответственно, терапевтической) способности фуразидина по сравнению с фосфомицином. Интересно, что активность фуразидина против *E. coli* оказалась выше, чем активность нитрофурантоина: значения МПК₅₀ составили 1 и 16 мг/л, а МПК₉₀ – 2 и 32 мг/л соответственно. Таким образом, среди нитрофуранов фуразидин имеет определенные преимущества перед нитрофурантоином, причем активность фуразидина *in vitro* против *E. coli* сопоставима с таковой парентеральных антибиотиков – аминогликозидов и карбапенемов.

Актуальные данные по текущей резистентности *E. coli* к антимикробным препаратам представлены на рис. 1 [3, 4]. Наименьшее число резистентных уропатогенных штаммов *E. coli* наблюдается к двум антибиотикам – нитрофурантоину и фосфомицину, что обосновывает их включение в средства 1-й линии терапии. Для этих антибиотиков уровень устойчивости составляет <5%, что считается очень хорошим показателем, особенно по сравнению с другими препаратами: к примеру, устойчивость кишечной палочки к цефиксиму составляет от 17 до 31%, что выглядит тревожным сигналом для антибиотика 2-й линии терапии, учитывая, что популяционный эпидемиологический порог отсечения (максимальный уровень устойчивости, при котором антибиотик может быть рекомендован для эмпирической терапии в амбулаторной практике) составляет 20%. Разноречивые данные получены в 2 исследованиях и для амоксициллина/клавуланата (разброс устойчивости составил от 12 до 43%), но это не столь важно, поскольку в настоящее время он не рекомендован для лечения цистита. Устойчивость кишечной палочки к фторхинолонам и ко-тримоксазолу в РФ превышает 20%, что объясняет исключение этих антибактериальных препаратов из рекомендаций по лечению цистита.

На основании результатов исследований, выполненных в 1998–2017 гг., нами проанализирована динамика устойчивости *E. coli* к различным антибиотикам в РФ [4]. В течение указанного периода устойчивость кишечной палочки к фторхинолонам увеличилась с 2 до 36%, также в несколько раз увеличилась ее устойчивость к цефалоспорином и амоксициллину/клавуланату. Стабильно низкие цифры устойчивости сохраняются только к нитрофуранам и фосфомицину.

Особый интерес вызывает «феномен» нитрофуранов, уровень устойчивости к которым кишечной палочки и энтерококков за 60 лет применения в медицине существенно не изменился. Это в действительности уникальное явление в антимикробной терапии, другие такие примеры найти сложно. В качестве возможного объяснения этого явления можно привести несколько обоснований.

1. В микробной клетке нитрофураны имеют не 1, как все другие антибиотики, а 2 мишени, что, наряду с быстрым бактерицидным действием, затрудняет формирование устойчивости у микроорганизмов, так как

для развития резистентности необходимы 2 практически одновременные мутации, что представляется маловероятным событием.

2. Нитрофураны практически не применяют в сельском хозяйстве и агроиндустрии (животноводство, птицеводство, рыбоводство) в качестве промоторов роста. Это служит важным обоснованием, поскольку применение антибиотиков у животных и птиц является самостоятельным фактором, провоцирующим формирование устойчивости кишечных микроорганизмов, в том числе *E. coli*, поскольку экспозиция антибиотиков в этом случае практически постоянная, к тому же в субтерапевтических дозах. Рост устойчивости в популяции кишечной палочки к фторхинолонам, аминогликозидам и цефалоспорином связывают с интенсивным использованием этих антибиотиков в агроиндустрии [23].
3. Особенностью фармакокинетики нитрофуранов является их быстрая экскреция исключительно с мочой с минимальным проникновением в другие ткани и жидкости организма. С этим связано отсутствие, по сравнению с другими антибиотиками (например, фторхинолонами, цефалоспорином, фосфомицином), коллатерального повреждающего воздействия на микрофлору других экосистем (дыхательной, кожной, генитальной), а фуразидин по причине своей высокой биодоступности еще и не влияет на кишечную микробиоту. Отсутствие контакта антибиотика с микроорганизмами других экосистем снижает риск формирования устойчивости.
4. Область применения нитрофуранов в медицине ограничена исключительно ИМВП (некоторые неадсорбируемые нитрофураны также применяют для лечения кишечных инфекций), что снижает объем их потенциального использования, а соответственно, и риск развития резистентности.

Фармакокинетика

Все рекомендованные для лечения цистита антибиотики характеризуются хорошей фармакокинетикой и создают в моче терапевтические концентрации, превышающие значения МПК для *E. coli*. Однако определенные различия между антибиотиками все же можно указать. Так, самый активный среди нитрофуранов – препарат фуразидин – выпускается в двух лекарственных формах: стандартные таблетки фуразидина (Фурагин, АО «Олайнфарм», Латвия) и капсулы, содержащие калиевую соль фуразидина с магния карбонатом основным (Фурамаг, АО «Олайнфарм», Латвия). Калиевая соль фуразидина существенно лучше всасывается при приеме внутрь, а магния карбонат основной не дает фуразидину калия превратиться в кислой среде желудка в плохо растворимый фуразидин. В результате биодоступность фуразидина при приеме Фурамага примерно в 2 раза превышает таковую при приеме обычных таблеток Фурагина [24]. При этом, в отличие от Фурагина, при приеме которого концентрации в моче не превышают значения МПК₉₀ для кишечной палочки (2 мг/л) в течение всего интервала дозирования, при применении Фурамага терапевтические концентрации выше МПК сохраняются на протяжении 24 ч после приема 100 мг препарата.

Экологическая безопасность антибактериальной терапии

О большом значении экологической безопасности применения антибиотиков впервые упоминается в те-

хественных документах – Резолюции экспертного совета (2014 г.) [9], Евразийских рекомендациях по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике (2016 г.) [7] и программе Стратегии контроля антимикробной терапии (СКАТ) [8]. В них указано на возможные экологически неблагоприятные последствия антибиотикотерапии, которые необходимо учитывать при создании рекомендаций по выбору антибиотиков для лечения различных инфекций наряду с природной антимикробной активностью и состоянием антибиотикорезистентности.

Проблема экологической безопасности применения антибиотиков детально обсуждена в работе, опубликованной в 2021 г. [25]. К экологически неблагоприятным последствиям антибиотикотерапии относят:

- изменение микробиоты желудочно-кишечного тракта, нижних МВП, влагалища, кожи, верхних дыхательных путей;
- мутации микроорганизмов с формированием устойчивости к антибиотикам, селекция антибиотикорезистентных штаммов бактерий;
- развитие суперинфекции, вызванной *Clostridioides difficile* (антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит);
- развитие суперинфекции МВП, вызванной полирезистентными микроорганизмами.

Важным неблагоприятным экологическим последствием антибиотикотерапии является изменение микробиома человека (прежде всего сбалансированной микробиоты кишечника), которое может сопровождаться не только формированием резистентности, но и существенными нарушениями обмена веществ [26, 27]. Некоторые антибиотики в большей степени приводят к нарушению баланса кишечной микрофлоры и рискам формирования резистентных штаммов, другие обладают минимальным побочным эффектом. К наиболее существенным и долго сохраняющимся изменениям микробиоты кишечника приводит применение фторхинолонов, клиндамицина, а также кларитромицина в сочетании с метронидазолом [28]. В то же время прием нитрофуранов не ведет к выраженным изменениям микробиоты кишечника по сравнению с фторхинолонами [29, 30].

Влияние антибиотиков на кишечную микрофлору также связано с биодоступностью, т.е. со степенью их абсорбции в тонкой кишке. Чем более полно всасывается антибиотик, тем меньшее его количество остается в кишечнике, и тем меньше окажется повреждающее воздействие на кишечную микробиоту. Именно поэтому оптимизированные лекарственные формы антибиотиков с более высокой биодоступностью в экологическом плане более безопасны. К примеру, биодоступность растворимой калиевой соли фуразидина в комплексе с гидрокарбонатом магния имеет биодоступность, более чем в 2 раза превышающую таковую при применении обычных таблеток фуразидина.

Повреждающее действие антибиотика на кишечную микрофлору и связанные с этим процессом формирование и селекция антибиотикорезистентных штаммов принято обозначать терминами «коллатеральное повреждение» (collateral damage), или «сопутствующий (параллельный) ущерб антибиотикотерапии». Чем шире природный спектр антибиотика, тем потенциально более выражен сопутствующий ущерб при его назначении, особенно для антибиотиков, хорошо проникающих в различные органы и ткани, в результате чего наблюдается потенциально более высокий риск формирования устойчивости различных микробов к антибиотикам. В нашей работе [25] приводятся обоснованные

Таблица 3. Рекомендации экспертов ВОЗ AWaRe по приоритетности выбора антибиотиков с позиции экологической безопасности (в сокращении, приведены только антибиотики, рекомендуемые для лечения ИМВП) [35]

Table 3. AWaRe Recommendations of WHO experts on the priority of choosing antibiotics from the standpoint of environmental safety (in abbreviations, only antibiotics recommended for the treatment of UTI are given) [35]

Группа AWaRe	Антибиотики
ACCESS (эффективность + экологическая безопасность)	Нитрофурантоин Фуразидин
WATCH (эффективность ± сопутствующий ущерб)	Цефалоспорины II–III поколения: • цефиксим • цефотаксим • цефтриаксон • цефуросим Фосфомицина трометамол Фторхинолоны: • левофлоксацин • офлоксацин • ципрофлоксацин Карбапенемы: • биапенем • дорипенем • имипенем • меропенем • эртапенем
RESERVE (эффективность + высокая вероятность сопутствующего ущерба)	Азтреонам Колистин Полимиксин В Фосфомицин внутривенно

данные о том, что из всех антибиотиков, рекомендованных для лечения цистита, наименьший сопутствующий ущерб будет при назначении нитрофуранов, более выраженный – при использовании фосфомицина трометамола, цефалоспоринов, фторхинолонов.

В идеальном случае антибиотик должен иметь спектр действия не широкий, а достаточный для киллинга наиболее актуальных возбудителей инфекции. То есть при выборе антибиотика в амбулаторной практике для лечения нетяжелых инфекций должен доминировать принцип «минимальной достаточности» спектра антимикробной активности, когда при прочих равных условиях следует отдавать предпочтение антибиотикам с более узким спектром, что впервые обосновано в отечественных рекомендациях [7].

Концепция коллатерального повреждения, или сопутствующего ущерба антибактериальной терапии, при лечении инфекций нижних МВП впервые указана в практических рекомендациях 2010 г. [31] и нашла отражение в последующих урологических документах [14, 15, 32].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) также акцентируют внимание врачей на принципе «минимальной достаточности» при проведении антибактериальной терапии для снижения риска сопутствующего ущерба, причем эта характеристика антибиотика является приоритетной в распределении препаратов на группы 1 и 2-й линий терапии. В документах ВОЗ 2017 и 2019 г. [33, 34]

и новом документе 2021 г. [35] приводятся 3 группы антибиотиков по приоритету выбора:

- группа ACCESS («доступные» антибиотики) – приоритетный выбор, минимальный сопутствующий ущерб;
- группа WATCH («контролируемые» антибиотики) – 2-я линия терапии, возможен сопутствующий ущерб;
- группа RESERVE («резервные» антибиотики) – выраженный сопутствующий ущерб, должны назначаться при отсутствии иной альтернативы лечения.

Сходные подходы к ранжированию антибиотиков по приоритету выбора в зависимости от их экологической безопасности приводятся и в российском документе 2016 г. [7], где в качестве обоснования включения антибиотика в 1-ю линию терапии или группу ACCESS приводятся 3 позиции:

- 1) минимальная достаточность спектра антимикробной активности (при ОЦ это *E. coli*, при рецидивирующем цистите – также и другие энтеробактерии и *E. faecalis*);
- 2) экологическая безопасность антибиотика;
- 3) отсутствие токсических эффектов.

При лечении цистита при равной клинической эффективности различных антибиотиков нитрофураны в наибольшей степени соответствуют этим критериям. Из антибиотиков для лечения ИМВП в группу приоритетного выбора ACCESS эксперты ВОЗ включили только нитрофурантоин и фуразидин, тогда как фосфомицина трометамол, цефалоспорины III поколения и фторхинолоны отнесены к группе WATCH (табл. 3).

Заключение

Последние европейские, американские и российские рекомендации по антибактериальной терапии ОЦ свидетельствуют о достигнутом консенсусе экспертов в вопросах выбора антибиотиков и тактики их применения, чему в немалой степени способствовали сходные тенденции распространения антибиотикорезистентности во всех регионах мира среди наиболее актуальных уропатогенов. С позиции клинической фармакологии современные рекомендации обоснованы особенностью фармакокинетики и фармакодинамики антибиотиков.

В настоящее время эксперты также подчеркивают важность проблемы экологической безопасности антибактериальной терапии, которая становится определяющей в рекомендациях по включению антибиотика в средства первой линии терапии. Рекомендации ВОЗ по ранжированию антибиотиков AWaRe (Access, Watch, Reserve) подразумевают приоритетность выбора врачами препаратов, включенных в группу Access, характеризующихся экологической безопасностью. Среди антибиотиков, рекомендованных для лечения цистита, в группу Access экспертами ВОЗ включены только нитрофураны – нитрофурантоин и фуразидин. Экологическая безопасность антимикробной терапии является важным компонентом сдерживания антибиотикорезистентности на глобальном и локальном уровнях.

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

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

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

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

Список сокращений

АМР – антимикробная резистентность
 БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ИМВП – инфекции мочевыводящих путей
 МВП – мочевыводящие пути

МПК – минимальная подавляющая концентрация
 ОЦ – острый цистит
 EAU (European Association of Urology) – Европейская ассоциация урологов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02724-0
2. Li X, Fan H, Zi H, et al. Global and Regional Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance in Urinary Tract Infections in 2019. *J Clin Med*. 2022;11(10):2817. DOI:10.3390/jcm11102817
3. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(2):134-46 [Palagin IS, Sukhorukova MV, Dekhnich AV, et al. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study «DARMIS-2018». *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):134-46 (in Russian)]. DOI:10.36488/cmac.2019.2.134-146
4. Rafalskiy V, Pushkar D, Yakovlev S, et al. Distribution and antibiotic resistance profile of key Gram-negative bacteria that cause community-onset urinary tract infections in the Russian Federation: RESOURCE multicentre surveillance 2017 study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;21:188-94. DOI:10.1016/j.jgar.2019.09.008
5. Taich L, Zhao H, Cordero C, Anger JT. New paradigms in the management of recurrent urinary tract infections. *Curr Opin Urol*. 2020;30(6):833-7. DOI:10.1097/MOU.0000000000000823
6. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c2096. DOI:10.1136/bmj.c2096
7. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М.: Пре100 Принт, 2016. Режим доступа: http://antimicrob.net/wp-content/uploads/strategy_201672-1.pdf. Ссылка активна на 26.07.2022 [Strategiia i taktika ratsional'nogo primeneniia antimikrobnikh sredstv v ambulatornoi praktike: Evraziiskie klinicheskie rekomendatsii. Pod red. SV Iakovleva, SV Sidorenko, VV Rafal'skogo, TV Spichak. Moscow: Pre100 Print, 2016. Available at: http://antimicrob.net/wp-content/uploads/strategy_201672-1.pdf. Accessed: 26.07.2022 (in Russian)].
8. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. М.: Перо, 2018. Режим доступа: <http://nasci.ru/?id=2880>. Ссылка активна на 26.07.2022 [Programma SKAT (Strategiia Kontrolia Antimikrobnoi Terapii) pri okazanii stacionarnoi meditsinskoi pomoshchi. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Pod red. SV Iakovleva, NI Briko, SV Sidorenko, DN Protsenko. Moscow: «Pero», 2018. Available at: <http://nasci.ru/?id=2880>. Accessed: 26.07.2022 (in Russian)].
9. Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В. Антибиотикорезистентность как угроза национальной безопасности: фокус на мероприятия в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения. Резолюция. *Вестник практического врача*. 2014;3:8-13 [Iakovlev SV, Sidorenko SV, Rafal'skii VV. Antibiotikorezistentnost' kak ugroza natsional'noi bezopasnosti: fokus na meropriiatiia v ambulatorno-poliklinicheskom zvene zdravookhraneniia. Rezoliutsiia. *Vestnik prakticheskogo vracha*. 2014;3:8-13 (in Russian)].
10. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization, 2001. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66860/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf. Accessed: 26.07.2022.
11. ECDC/EMEA Joint Technical Report. The bacterial challenge: time to react. Stockholm, 2009. Available at: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf. Accessed: 26.07.2022. DOI:10.2900/2518
12. Распоряжение Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. №2045-р «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года». Режим доступа: <http://static.government.ru/media/files/onJ3GY3ObDGqLDvrED7AhpLF3ywRRFpp.pdf>. Ссылка активна на 26.07.2022 [Rasporiazhenie Pravitel'stva RF ot 25 sentiabria 2017 g. N2045-r "Strategiia preduprezhdeniia rasprostraneniia antimikrobnoi rezistentnosti v Rossiiskoi Federatsii na period do 2030 goda". Available at: <http://static.government.ru/media/files/onJ3GY3ObDGqLDvrED7AhpLF3ywRRFpp.pdf>. Accessed: 26.07.2022 (in Russian)].
13. Naber KG, Bjerklund-Johansen TE, Bishop MC, et al. and the Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. European Association of Urology, 2006. Available at: <http://antibiotic.ru.net/files/pdf/metod/urology-eau.pdf?ysclid=l6yrfcdet1226530553>. Accessed: 26.07.2022.
14. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al. Guidelines on urological infections. European association of Urology, 2011. Available at: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2013-3/17471-urologicheskii_infekcii_2011.pdf. Accessed: 26.07.2022.
15. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F, et al. EAU Guidelines on urological infections. European association of Urology, 2022. Available at: <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2022.pdf>. Accessed: 26.07.2022.
16. Цистит бактериальный у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/14_2. Ссылка активна на 26.07.2022 [Bacterial cystitis in adults. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/14_2. Accessed: 26.07.2022 (in Russian)].
17. Wagenlehner F, Nicolle L, Bartoletti R, et al. A global perspective on improving patient care in uncomplicated urinary tract infection: expert consensus and practical guidance. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;28:18-29. DOI:10.1016/j.jgar.2021.11.008
18. Stratchounski LS, Rafalski VV. Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from adult patients with uncomplicated community-acquired urinary tract infections in the Russian Federation: two multicentre studies, UTIAP-1 and UTIAP-2. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28(Suppl. 1):S4-9. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2006.05.015
19. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Бабкин П.А., и др. Резистентность возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей в России. *Урология*. 2006;5:34-37 [Rafal'skii VV, Strachunskii LS, Babkin PA, et al. Resistance of causative agents of uncomplicated urinary tract infections in Russia. *Urologiia*. 2006;5:34-37 (in Russian)].
20. Schito GC, Naber KG, Botto H, et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(5):407-13. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2009.04.012
21. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты иссле-

- дования «ДАРМИС» (2010–2011). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012;14(4):280-303 [Palagin S, Sukhorukova MV, Dekhnich AV, et al. Current state of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: "DARMIS" Study (2010–2011). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;14(4):280-303 (in Russian)].
22. MIC and zone diameter distributions and ECOFFs. Available at: https://www.eucast.org/mic_distributions_and_ecoffs/ Accessed: 26.07.2022.
23. MARAN 2009. Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2009. Available at: <http://edepot.wur.nl/165958>. Accessed: 26.07.2022.
24. Раменская Г.В. Изучение сравнительной фармакокинетики препаратов Фурамаг и Фурагин. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2004;6(1):34 [Ramenskaia GV. Izuchenie sravnitel'noi farmakokinetiki preparatov furamag i furagin. *Infektsii i antimikrobnaya terapiia*. 2004;6(1):34 (in Russian)].
25. Яковлев С.В., Суворова М.П. Обоснование выбора антибиотика при инфекциях мочевыводящих путей с акцентом на экологическую безопасность антибактериальной терапии. *Урология*. 2021;4:97-105 [Yakovlev SV, Suvorova MP. Rationale for the choice of an antibiotic for urinary tract infections with an emphasis on the environmental safety of therapy. *Urologiia*. 2021;4:97-105 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2021.4.97-105
26. Ursell LK, Haiser HJ, Van Treuren W, et al. The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1470-6. DOI:10.1053/j.gastro.2014.03.001
27. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(4):435-54. DOI:10.1586/eri.10.14
28. Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota – a systematic review. *J Infect*. 2019;79(6):471-89. DOI:10.1016/j.jinf.2019.10.008
29. Vervoort J, Xavier BB, Stewardson A, et al. Metagenomic analysis of the impact of nitrofurantoin treatment on the human faecal microbiota. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(7):1989-92. DOI:10.1093/jac/dkv062
30. Stewardson AJ, Gaia N, François P, et al. Collateral damage from oral ciprofloxacin versus nitrofurantoin in outpatients with urinary tract infections: a culture-free analysis of gut microbiota. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(4):344.e1-11. DOI:10.1016/j.cmi.2014.11.016
31. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103-20. DOI:10.1093/cid/ciq257
32. Anger J, Lee U, Ackerman AL, et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J Urol*. 2019;202(2):282-9. DOI:10.1097/JU.0000000000000296
33. The selection and use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children). Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259481/9789241210157-eng.pdf;jsessionid=B30EB53483079A0031CFAC1708FE542E?sequence=1>. Accessed: 26.07.2022.
34. The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/327957>. Accessed: 26.07.2022.
35. 2021 AWaRe classification. WHO access, watch, reserve, classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>. Accessed: 26.07.2022.

Статья поступила в редакцию/The article received: 08.07.2022



OMNIDOCTOR.RU

Гиалуроновая кислота в лечении остеоартрита различных локализаций. Обзор литературы

Ю.С. Филатова✉, И.Н. Соловьев

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

Аннотация

В статье обсуждаются вопросы лечения остеоартрита (ОА), распространенность которого в настоящее время достаточно высока и, по данным некоторых прогнозов, увеличится еще на 50% в ближайшие 20 лет. Авторы делают акцент на высокой коморбидности среди пациентов, страдающих ОА, и высоких сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных рисках при частом использовании нестероидных противовоспалительных препаратов, объем потребления которых постоянно растет. При обсуждении рекомендаций по лечению пациентов с ОА уделяется внимание использованию препаратов гиалуроновой кислоты (ГК) в схеме терапии, а также дискуссии о механизмах противовоспалительного и хондропротективного действия ГК в суставе, ее влиянии на хрящ и синовиальную оболочку. Обращается внимание на то, что, несмотря на более чем 30-летний опыт эффективного использования препаратов ГК в лечении ОА, эта процедура по-прежнему является предметом споров в международных профессиональных сообществах. В статье представлены результаты мета-анализов и систематических обзоров, подтверждающие эффективность использования внутрисуставного введения препаратов ГК при ОА различной локализации (коленные и тазобедренные суставы, суставы кистей). В завершении приводятся рекомендации технической экспертной группы, созданной на Международном симпозиуме по внутрисуставному лечению для определения критериев успешного введения ГК при ОА различных локализаций, а также предикторов успешности и неуспешности терапии препаратами ГК. Экспертами определены показания и противопоказания для внутрисуставного введения препаратов ГК, а также состояния, связанные с повышенным риском неудачи терапии. В заключении авторы делают выводы о важности препаратов ГК для внутрисуставного введения с целью лечения ОА, начиная с ранних его стадий, согласно рекомендациям экспертов.

Ключевые слова: остеоартрит, гиалуроновая кислота, внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты, остеоартрит коленных суставов, остеоартрит тазобедренных суставов, остеоартрит суставов кистей

Для цитирования: Филатова Ю.С., Соловьев И.Н. Гиалуроновая кислота в лечении остеоартрита различных локализаций. Обзор литературы. Терапевтический архив. 2022;94(8):1014–1019. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201790

REVIEW

Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of various localization: A review

Yulia S. Filatova✉, Igor N. Soloviev

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Abstract

The article discusses the treatment of osteoarthritis (OA), the prevalence of which is high, and according to some forecasts it will increase by 50% in the next 20 years. The authors emphasize the high comorbidity among patients suffering from OA and high cardiovascular and gastrointestinal risks with frequent use of NSAIDs, the volume of consumption of which is constantly increasing. Discussing recommendations for the treatment of patients with OA, the article focuses on the use of hyaluronic acid (HA) preparations in the treatment of OA. The mechanisms of anti-inflammatory and chondroprotective actions of HA in the joint, its effect on cartilage and synovial membrane are discussed. Attention is drawn to the fact that, despite more than 30 years of experience in the effective use of HA preparations in the treatment of OA, this procedure is still a subject of controversy among international professional communities. The article presents data from meta-analyses and systematic reviews confirming the effectiveness of the use of intra-articular management of HA preparations in OA of various localization (knee joints, hip joints, hand joints). In conclusion, the recommendations of the technical expert group established at the International Symposium on Intra-Articular Treatment are given to determine the criteria for the successful administration of HA in OA of various localizations, as well as predictors of success and non-success of therapy with HA drugs. The experts identified indications, contraindications for intra-articular administration of HA preparations, as well as conditions associated with an increased risk of therapy failure. In conclusion, the authors draw conclusions about the importance of using HA preparations for intra-articular administration for the treatment of OA, starting from the early stages, following the recommendations of experts.

Keywords: osteoarthritis, hyaluronic acid, intra-articular administration of hyaluronic acid, osteoarthritis of the knee joints, osteoarthritis of the hip joints, osteoarthritis of the joints of the hands

For citation: Filatova YuS, Soloviev IN. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of various localization: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(8):1014–1019. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201790

Введение

Остеоартрит (ОА) – распространенное изнуряющее дегенеративное заболевание суставов, которое вызывает постоянную боль и скованность главным образом в крупных осевых суставах. Это ведущая причина функциональной инвалидности и низкого качества жизни. Чаще всего пора-

жаются коленные и тазобедренные суставы, а также суставы кистей и стоп. Частота ОА резко возрастает после 50 лет и достигает пика в возрасте около 75 лет [1].

ОА является наиболее часто встречающимся ревматическим заболеванием во всем мире, и его распространенность растет из-за увеличения частоты ожирения и

Информация об авторах / Information about the authors

✉Филатова Юлия Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии им. проф. Е.Н. Дормидонтова Института последипломного образования. Тел.: +7(920)101-98-87; e-mail: y.s.filatova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3024-9483

✉Yulia S. Filatova. E-mail: y.s.filatova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3024-9483

Соловьев Игорь Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. травматологии и ортопедии. ORCID: 0000-0002-9347-1551

Igor N. Soloviev. ORCID: 0000-0002-9347-1551

продолжительности жизни населения. По разным оценкам, число людей, страдающих ОА, увеличится примерно на 50% в течение последующих 20 лет [2]. Наличие множества коморбидных состояний у пациентов с ОА, среди которых самыми частыми являются сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь, оказывает значительное влияние на персистенцию и прогрессирование ОА, а также осложняет выбор схемы терапии для купирования болевого синдрома [3–5]. В метаанализе, проведенном К. Leyland и соавт., обращается внимание на то, что люди, страдающие ОА, имеют высокий риск преждевременной смерти по сравнению с лицами без ОА [6].

В настоящее время несколько научных сообществ разработали рекомендации по лечению ОА [7–9], а в России обновлены рекомендации по ведению пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов [10, 11]. Составители всех рекомендаций придерживаются нескольких основных принципов терапии ОА: эффективность, безопасность и целесообразность использования препаратов. В течение последнего десятилетия внимание авторов и исследователей привлечено также к альтернативным методам лечения ОА [12].

Различные международные и национальные рекомендации по лечению болевого синдрома при ОА советуют пероральные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [7, 9]. Несмотря на то что основной целью лечения ОА является облегчение боли, сохраняется немало опасений по поводу нежелательных реакций при постоянном применении НПВП [13]. Учитывая эти риски, Американское гериатрическое общество рекомендует не назначать пероральные НПВП людям старше 75 лет [14], а Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (ESCEO) советует принимать минимальную эффективную дозу НПВП в течение как можно более короткого времени, необходимого для уменьшения интенсивности болевого синдрома [15].

Несмотря на рекомендации ограничивать использование НПВП, по результатам популяционного перекрестного исследования, проведенного в Корее, исследователи пришли к выводу, что в течение последних лет наблюдается увеличение частоты использования НПВП среди пациентов с ОА коленных суставов [16]. С целью минимизации риска нежелательных реакций терапии ОА в настоящее время обсуждаются различные безопасные методы лечения, к которым можно отнести внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты (ГК).

ГК в лечении ОА

ГК является естественной и неотъемлемой частью здорового хряща и синовиальной жидкости. Она состоит из повторяющихся дисахаридных единиц, образованных N-ацетил-D-глюкозаминном и D-глюкуроновой кислотой. Н. Bothner и О. Wik еще в конце прошлого века показали, что молекулярный состав и реологические свойства ГК имеют основополагающее значение для синовиальной жидкости, которая играет важную роль в надлежащей амортизации суставов [17].

В дополнение к своим амортизирующим свойствам ГК обладает хондропротекторными и биохимическими качествами. С.-Т. Wang и соавт. показали, что ГК подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов посредством ее взаимодействия с фибробластоподобными синовиоцитами в суставной щели [18, 19]. Кроме того, Т. Yasuda продемонстрировал, что ГК подавляет выработку макрофагами простагландина E₂ путем ингибирования уни-

версального фактора транскрипции NF-κB [20]. Особенно хорошо это делают средства с молекулярным весом около 0,5–1,5 мДа [21]. Примерами таких препаратов являются Ферматрон 1%, Флексотрон Смарт, Гиалган и т.п. Наконец, А. Sasaki и соавт. подтвердили, что экспрессия и выработка матричных металлопротеиназ – протеаз, участвующих в деградации матричных белков, которые способствуют целостности сустава, – снижаются в присутствии ГК [22].

J. Peuron и E. Balazs еще в 1970-х годах впервые предложили внутрисуставное введение ГК [23]. Обоснование этого метода основано на механических и физиологических свойствах ГК – важного компонента тканевой жидкости синовиальной жидкости. Несмотря на большое количество доказательств безопасности и эффективности внутрисуставного введения ГК, эта процедура по-прежнему является предметом споров внутри международных профессиональных сообществ [24].

Так, Международное общество по исследованию остеоартрита (OARSI) [9] и Европейская лига ассоциаций ревматологов (EULAR) [25] рекомендуют использовать внутрисуставное введение ГК при ОА, в то время как Национальный центр по хроническим заболеваниям (NCC-CC) [26] и Американская академия хирургов-ортопедов (AAOS) [27] в свое время не рекомендовали ГК для внутрисуставного использования. Руководство AAOS подверглось критике со стороны коллег [28], которые указали, что рекомендациям не хватает междисциплинарности, поскольку их готовят в основном хирурги-ортопеды, и что в них проигнорирована клиническая значимость фенотипов ОА [29]. E. Maheu и соавт. утверждали, что ОА следует рассматривать как многофакторное заболевание, требующее гибкого подхода и точных показаний для внутрисуставного введения препаратов ГК [30].

ESCEO [8] советовало многоступенчатый подход к лечению ОА, начиная с таких мер, как снижение массы тела, аэробные упражнения, физиотерапия и реабилитация, а далее – симптоматические препараты замедленного действия для лечения ОА (SySADOA), НПВП местного или перорального применения, дулоксетин или анальгетики. Руководство определило внутрисуставное введение ГК как эффективное средство лечения ОА коленного сустава, оказывающее положительное влияние на боль и функцию, а также как последний шаг перед оперативным вмешательством [31].

Внутрисуставное введение ГК в реальных условиях, по-видимому, обеспечивает надежную альтернативу в лечении боли по сравнению с пероральными НПВП/анальгетиками, гарантируя снижение потребления обезболивающих препаратов. При внутрисуставном введении ГК уменьшается интенсивность болевого синдрома, скованность в суставах, улучшение их функциональной активности. Особенно ярко эффект снижения боли проявляется для ГК с молекулярной массой около 2,5 мДа [32]. Пример такого продукта – Ферматрон Плюс. Все достигнутые эффекты сохраняются в течение 12 и 24 мес, при этом предполагается, что повторные введения достигают аддитивного эффекта.

ГК для лечения ОА коленных суставов

ОА коленных суставов является самой распространенной формой ОА. Опубликованы многочисленные систематические обзоры и метаанализы, касающиеся инъекций ГК при этом заболевании [33]. При изучении внутрисуставной гиалуроновой терапии по сравнению с плацебо С. Richardson и соавт. пришли к выводу, что многочисленные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и метаанализы в целом продемонстрировали клиническую пользу ГК [34]. Авторы сообщили, что эффективность ГК оказалась

сопоставимой с таковой при использовании инъекционных глюкокортикостероидов (ГКС) для долгосрочного эффекта, хотя ГК и менее эффективна, чем инъекционные ГКС, для более кратковременного эффекта, и пришли к выводу, что ее назначение может стать более безопасным и эффективным по сравнению с введением в сустав ГКС [34].

В метаанализе, проведенном Q. Li и соавт., исследователи сравнивали внутрисуставное введение ГК с внутрисуставным кислородом-озоном. Авторы заключили, что внутрисуставное введение ГК связано со значительным уменьшением выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по сравнению с применением кислорода-озона [35].

В двух разных обзорах и метаанализах сравнивали препараты ГК с многократными инъекциями (например, 2 или более инъекций в неделю) по сравнению с моноинъекциями (например, однократная инъекция) при ОА коленного сустава. A. Consoff и соавт. установили, что введение ГК в виде 2–4 инъекций или 5 и более инъекций обеспечивало значительное облегчение боли по сравнению с внутрисуставным физиологическим раствором, в то время как курсы моноинъекций подобного эффекта не продемонстрировали [36].

В России также было показано, что для ГК существует некоторая минимальная терапевтическая концентрация действующего вещества и она равна 80 мг [37].

ГК для лечения ОА тазобедренных суставов

Для лечения ОА тазобедренного сустава все чаще используют внутрисуставное введение ГК. Результаты многих ученых согласуются с данными исследований по ее применению для других суставов, согласно которым внутрисуставная инъекция ГК при ОА легкой и средней степени тяжести приводит к клинически измеримому облегчению боли и улучшению функции сустава, которые сохраняются как минимум до 6 нед.

В исследовании, проведенном D. Clementi и соавт., подтверждено, что внутрисуставное введение ГК пациентам пожилого возраста является безопасным и эффективным способом лечения ОА тазобедренных суставов [38].

Исследование в итальянской когорте, включавшее 1906 пациентов, убедительно показало длительный положительный эффект инъекций ГК под ультразвуковым контролем [39].

Проспективное исследование, выполненное F. Eumard и соавт. в условиях повседневной практики, продемонстрировало, что внутрисуставное введение ГК облегчает боль на 50% более чем у 1/2 пациентов с ОА тазобедренного сустава. Наилучший показатель успеха получен у пациентов с умеренной болью и нарушением функции суставов [40]. К аналогичным выводам пришли G. Kouano и соавт., установив в своем исследовании эффективность и безопасность внутрисуставного введения ГК для лечения ОА тазобедренного сустава у японских пациентов. Исследователи пришли к выводу, что инъекция ГК в тазобедренный сустав эффективно уменьшает интенсивность болевого синдрома в тазобедренном суставе и ее можно использовать в качестве неоперативного варианта лечения ОА тазобедренного сустава у населения Японии [41].

ГК для лечения ОА суставов кистей

ОА основания большого пальца – запястно-пястного сустава (ЗПСОА) – является распространенным заболеванием, в основном поражающим женщин в постменопаузе, часто оказывающим значительное влияние на качество жизни и функциональность кисти. Несмотря на высокую распространен-

ность и инвалидизацию, терапевтические возможности при ЗПСОА все еще ограничены и лишь немногие из них исследованы. Среди фармакологических стратегий лечения ЗПСОА стоит упомянуть терапию на основе инъекций.

Так, S. Fuchs и соавт. сравнили эффективность ГК и ГКС при ризартрозе (ОА большого пальца руки). Пациентам 1-й группы внутрисуставно 1 раз в неделю в течение 3 нед вводили 1 мл 1% ГК (1% Ферматрон со средним молекулярным весом 1200 кДа), во 2-й группе по аналогичной схеме вводили 10 мг триамцинолона ацетонида. Авторы пришли к выводу, что эффект ГК более долгосрочен и сопровождается большим улучшением функции сустава при оценке через 6 мес после окончания лечения ($p < 0,05$) [42].

Положительная динамика функции кисти, измеряемая с помощью функционального индекса для оценки ОА кисти, наблюдалась у пациентов, получавших внутрисуставно ГК (против использования бетаметазона) в 6-месячном однократном слепом рандомизированном исследовании [43]. Эти обнадеживающие данные о терапии ГК пациентов с ЗПСОА подтверждены 6-месячным ретроспективным сравнительным исследованием, в котором оценивали эффективность препарата ГК против триамцинолона ацетонида у 100 пациентов [44].

Авторы обнаружили, что оба варианта внутрисуставной терапии эффективны в борьбе с болью (по ВАШ) и улучшают функциональность суставов, но достигнутые преимущества оказались значительно выше в группе ГК, чем в группе ГКС, через 1 мес и до конца периода наблюдения. Кроме того, наблюдалась ассоциация со значительным уменьшением продолжительности утренней скованности и существенным улучшением качества жизни по опроснику оценки состояния здоровья (Health Assessment Questionnaire) [45].

Обращая внимание на все разногласия относительно внутрисуставного введения ГК, европейская консенсусная группа по внутрисуставному введению ГК (EUROVISCO) выпустила подробные рекомендации по правильному отбору пациентов для лечения [46]. На Международном симпозиуме по внутрисуставному лечению (ISAT), который каждые 2 года собирает ведущих экспертов по внутрисуставному лечению, назначили многонациональную междисциплинарную техническую экспертную группу (ТЭГ) для определения предикторов положительного или отрицательного исхода внутрисуставного введения ГК и критериев успешного ее введения при ОА [47]. Это сделано с помощью систематического обзора литературы с включением баз данных и мнений международных экспертов. Рассмотрены 3 области:

- характеристики пациентов, связанные с наилучшими результатами;
- противопоказания и состояния, связанные с повышенным риском неудачи;
- клинические условия, при которых внутрисуставное введение ГК считается подходящим.

В результате ТЭГ согласовала показания для внутрисуставного введения препаратов ГК, касающиеся конкретных локализаций. ТЭГ сочла, что внутрисуставное введение препаратов ГК возможно у пациентов с ОА коленного сустава IV степени по Келлгрену–Лоуренсу в отдельных случаях:

- постоянная локализованная боль в колене;
- индекс массы тела (ИМТ) ниже 30;
- ограничение ходьбы;
- боль при приседании;
- у пациентов, которые недостаточно реагировали на анальгетики и/или НПВП, принимаемые регулярно;
- у пациентов, которые хорошо реагировали, но не могли переносить анальгетики и/или НПВП;

- отсутствие неправильного выравнивания оси конечности;
- отсутствие диссимметрии нижних конечностей.

Пациенты с ОА тазобедренных суставов II, III степеней по Келлгрону–Лоуренсу без нарушения оси конечности, диссимметрии нижних конечностей или с ИМТ<30 могут лечиться ГК. ТЭГ рекомендовала исключить из терапии ГК пациентов с ОА тазобедренного сустава IV степени по Келлгрону–Лоуренсу, подтвержденным рентгеновским снимком, с избыточным весом (ИМТ>30), неправильным выравниванием оси конечности или диссимметрией нижней конечности.

ТЭГ также пришла к выводу, что пациентов с ОА суставов кистей I–III степеней по Келлгрону–Лоуренсу можно лечить ГК. Внутрисуставное введение ГК может рассматриваться и у пациентов с ОА суставов кистей IV степени по Келлгрону–Лоуренсу, подтвержденным рентгеновскими снимками, но только в отдельных случаях:

- у пациентов в возрасте от 50 до 75 лет с клиническими проявлениями дольше 3 мес;
- у пациентов с болью в суставах, определяемой по ВАШ>30 мм, и с функциональным индексом для оценки ОА кисти (FHOA)>6,31.

Кроме того, в ТЭГ обсуждались случаи, когда внутрисуставное введение ГК противопоказано или может иметь место высокий риск неудачи лечения. Так, ГК противопоказана в случае гиперчувствительности к препарату, при системных септических состояниях, при кожных заболеваниях или инфекции в области, окружающей место инъекции. Внутрисуставное введение ГК не показано пациентам, принимающим двойные антиагреганты или новые пероральные антикоагулянты. Тем не менее некоторые клиницисты предполагают, что во время лечения новыми пероральными антикоагулянтами инъекция в коленный сустав возможна в исполнении опытного врача. Внутрисуставное введение ГК также противопоказано, если сустав поражен сильным воспалением, активным или возникшим в предыдущие 3–6 мес. Другими состояниями, при которых внутрисуставное введение ГК не разрешено, являются активные воспалительные (ревматоидный и псориатический артрит) и кристаллические (хондрокальциноз, подагра и другие) артропатии, сопровождающиеся синовитом.

После рассмотрения доказательств и оценки клинического опыта участников дискуссии ТЭГ согласилась, что внутрисуставное введение ГК может быть выполнено в случае изолированного бедренно-пателлярного синдрома или тяжелой варусно-вальгусной деформации в целевом колене. Однако врач должен знать, что эти состояния связаны с повышенным риском неудачи.

Помимо прочего в ТЭГ обсуждались условия, встречающиеся в повседневной клинической практике, при которых внутрисуставное введение ГК можно считать подходящим, то есть условия, когда оно обеспечивает конкретные преимущества для пациентов. Это связано с тем, что в РКИ исследуемая популяция состоит из «идеальных» пациентов без сопутствующих заболеваний и сопутствующего лечения, которые являются обычными в реальной жизни. Кроме того, из-за сопутствующих заболеваний лечение реальных пациентов длится дольше, чем пациентов, включенных в РКИ, и требует интеграции с другими методами лечения. ТЭГ посчитала, что сочетание ГК, физических упражнений и реабилитационных вмешательств может оказаться полезным для улучшения функции суставов. Кроме того, внутрисуставное введение ГК является средством для снижения частоты приема НПВП [46–48].

В случае множественных локализаций ОА ГК может быть введена в несколько целевых суставов (в особенности это касается двусторонней инъекции в колено). Это возможно, когда ОА имеет начальную или среднюю степень, в то время как в других случаях может быть рассмотрено одновременное назначение системных препаратов или НПВП [49].

Флексотрон Плюс

Среди препаратов линейки Флексотрон есть средства для внутрисуставного введения ГК с разной молекулярной массой. В настоящий момент у врачей, занимающихся лечением ОА, появилась новая возможность использовать препарат Флексотрон Плюс, который представляет собой бесцветный, прозрачный, вязкоупругий и стерильный раствор, содержащий ГК, экстрагируемую из микроорганизмов. ГК в этом препарате имеет больший объем и концентрацию 2%, форма выпуска – шприц 3 мл, а значит, за 1 инъекцию пациент получает большее количество действующего вещества (60 мг вместо 30 мг), чем при введении ранее изученного препарата Ферматрон Плюс, обладающего схожими биологическими свойствами. Учитывая, что ТЭГ в своем анализе опиралась на препараты, содержащие в составе в том числе 2% ГК с молекулярной массой 2–2,5 мДа, рекомендации экспертов можно однозначно экстраполировать и на указанный препарат.

Заключение

Лечение ОА – это сложная и многогранная задача. Мнения экспертов подчас оказываются противоположными и противоречат друг другу. Однако важная роль в принятии решения о назначении терапии принадлежит лечащему врачу, перед которым находится «неидеальный» пациент с несколькими сопутствующими заболеваниями и высоким риском развития сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений при использовании НПВП. Опираясь на алгоритмы, разработанные в клинических рекомендациях, и заключения экспертов ТЭГ, препараты ГК необходимо использовать в лечении пациентов с ОА. При этом важно помнить, что при выборе препарата необходим индивидуальный подход с акцентом на максимальную эффективность и безопасность. К препаратам выбора в большинстве клинических ситуаций и при основных локализациях ОА можно отнести Флексотрон Плюс.

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

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

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

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

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

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

Список сокращений

ВАШ – визуальная аналоговая шкала
ГК – гиалуроновая кислота
ГКС – глюкокортикостероиды
ЗПСОА – остеоартрит запястно-пястного сустава
ИМТ – индекс массы тела

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОА – остеоартрит
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
ТЭГ – техническая экспертная группа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182):1745-59. DOI:10.1016/S0140-6736(19)30417-9
- Fioravanti A, Tenti S, Choleschi S. Editorial: Year 2020: New Trends in Pharmacological Treatments for Osteoarthritis. *Front Pharmacol*. 2022;13:892934. DOI:10.3389/fphar.2022.892934
- Alvarez C, Cleveland RJ, Schwartz TA, et al. Comorbid conditions and the transition among states of hip osteoarthritis and symptoms in a community-based study: a multi-state time-to-event model approach. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):12. DOI:10.1186/s13075-020-2101-x
- Филатова Ю.С., Соловьев И.Н. Тактика ведения пациентов с остеоартритом: взгляд ревматолога и травматолога-ортопеда. *Медицинский Совет*. 2020;(19):89-97 [Filatova YuS, Solovyov IN. Management tactics for patients with osteoarthritis: a joint view of a rheumatologist and an orthopedic traumatologist. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(19):89-97 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-19-89-97
- Филатова Ю.С., Соловьев И.Н. Пациент с остеоартритом коленных суставов: тактика ведения в амбулаторных условиях. *Медицинский Совет*. 2021;(2):86-93 [Filatova YuS, Solovyov IN. Patients with osteoarthritis of the knee: management in the outpatient setting. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):86-93 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-2-86-93
- Leyland KM, Gates LS, Sanchez-Santos MT, et al. 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
- 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, 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
- 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
- Клинические рекомендации «Гонартроз» (утв. Минздравом России). Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-gonartroz-utv-minzdravom-rossii/> Ссылка активна на 05.08.2022 [Klinicheskie rekomendatsii «Gonartroz» (utv. Minzdravom Rossii)]. Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-gonartroz-utv-minzdravom-rossii/> Accessed: 05.08.2022 (in Russian)].
- Клинические рекомендации «Коксартроз» (утв. Минздравом России). Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-koksartroz-utv-minzdravom-rossii/> Ссылка активна на 05.08.2022 [Klinicheskie rekomendatsii «Koksartroz» (utv. Minzdravom Rossii)]. Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-koksartroz-utv-minzdravom-rossii/> Accessed: 05.08.2022 (in Russian)].
- Филатова Ю.С., Ильин М.В., Соловьев И.Н. Остеоартрит: современные возможности терапии. *Амбулаторная хирургия*. 2022;19(1):60-7 [Filatova YuS, Ilyin MV, Soloviev IN. Osteoarthritis: modern possibilities of therapy. *Ambulatornaya khirurgiya = Ambulatory Surgery (Russia)*. 2022;19(1):60-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/1995-1477-2022-19-1-60-67
- Sharma L. Osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med*. 2021;384(1):51-9. DOI:10.1056/NEJMc1903768
- American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *Pain Med*. 2009;10(6):1062-83. DOI:10.1111/j.1526-4637.2009.00699.x
- Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – from evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(Suppl. 4):S3-11. DOI:10.1016/j.semarthrit.2015.11.010
- Cho SK, Choi S, Kim H, et al. COX-2 Inhibitor Use as an Early Treatment Option for Knee Osteoarthritis Patients in Korea: A Population-Based Cross-Sectional Study. *J Korean Med Sci*. 2022;37(18):e148. DOI:10.3346/jkms.2022.37.e148
- Bothner H, Wik O. Rheology of hyaluronate. *Acta Otolaryngol*. 1987;104(S442):25-30. DOI:10.3109/00016488709102834
- Wang C-T, Lin Y-T, Chiang B-L, et al. High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage*. 2006;14(12):1237-47. DOI:10.1016/j.joca.2006.05.009
- Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32(1):10-37. DOI:10.1053/sarh.2002.33720
- Yasuda T. Hyaluronan inhibits prostaglandin E2 production via CD44 in U937 human macrophages. *Tohoku J Exp Med*. 2010;220(3):229-35. DOI:10.1620/tjem.220.229
- Asari A, Miyauchi S, Matsuzaka S, et al. Molecular weight – dependent effects of hyaluronate on the arthritic synovium. *Arch Histol Cytol*. 1998;61(2):125-35. DOI:10.1679/aohc.61.125
- Sasaki A, Sasaki K, Konttinen YT, et al. Hyaluronate inhibits the interleukin-1beta-induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. *Tohoku J Exp Med*. 2004;204(2):99-107. DOI:10.1620/tjem.204.99
- Peyron JG, Balazs EA. Preliminary clinical assessment of N-hyaluronate injection into human arthritic joints. *Pathol Biol (Paris)*. 1974;22(8):731-6.
- Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: the chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(6):701-12. DOI:10.1016/j.semarthrit.2013.11.012
- 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 (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1145-55. DOI:10.1136/ard.2003.011742
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Osteoarthritis: National Clinical Guideline for Care and Management in Adults. London: Royal College of Physicians (UK), 2008.
- Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013;21(9):571-6. DOI:10.5435/JAAOS-21-09-571
- Alviti F, Agostini F, Conte V, Bernetti A. Linee guida ed evidenze scientifiche sulla terapia infiltrativa intra-articolare in medicina riabilitativa. In: Santilli V, ed. Linee guida ed evidenze scientifiche in Medicina Fisica e Riabilitativa. Rome: Sapienza University of Rome, 2017. Available at: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2017/11/Santilli_Vol_LineeGuida_MFR_parte-3.pdf. Accessed: 05.08.2022 (in Italian).

29. Migliore A, Bizzì E, Herrero-Beaumont J, et al. The discrepancy between recommendations and clinical practice for viscosupplementation in osteoarthritis: mind the gap! *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(7):1124-9.
30. Maheu E, Bannuru RR, Herrero-Beaumont G, et al. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: results of an extensive critical literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(4):563-72. DOI:10.1016/j.semarthrit.2018.06.002
31. De Lucia O, Pierannunzi LM, Pregolato F, et al. Effectiveness and Tolerability of Repeated Courses of Viscosupplementation in Symptomatic Hip Osteoarthritis: A Retrospective Observational Cohort Study of High Molecular Weight vs. Medium Molecular Weight Hyaluronic Acid vs. No Viscosupplementation. *Front Pharmacol.* 2019;10:1007. DOI:10.3389/fphar.2019.01007
32. Gotoh S, Onaya J, Abe M, et al. Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanisms on experimental joint pain in rats. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(11):817-22. DOI:10.1136/ard.52.11.817
33. Peck J, Slovek A, Miro P, et al. A Comprehensive Review of Viscosupplementation in Osteoarthritis of the Knee. *Orthop Rev (Pavia).* 2021;13(2):25549. DOI:10.52965/001c.25549
34. Richardson C, Plaas A, Block JA. Intra-articular Hyaluronan Therapy for Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2019;45(3):439-51. DOI:10.1016/j.rdc.2019.04.011
35. Li Q, Qi X, Zhang Z. Intra-articular oxygen-ozone versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2018;58:3-10. DOI:10.1016/j.ijsu.2018.08.007
36. Concoff A, Sancheti P, Niazi F, et al. The efficacy of multiple versus single hyaluronic acid injections: A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):542. DOI:10.1186/s12891-017-1897-2
37. Беленький А.Г., Денисов Л.Н., Панасюк Е.Ю, и др. Препарат гиалуроновой кислоты «Остенил» для лечения гонартроза. Результаты многоцентрового рандомизированного маскированного годичного исследования. *Научно-практическая ревматология.* 2005;43(6):49-52 [Belenky AG, Denisov LN, Panasyuk EY, et al. Hyaluronic acid preparation "ostenil" for the treatment of osteoarthritis. Results of multicenter randomized masked a year's study. *Rheumatology Science and Practice.* 2005;43(6):49-52 (in Russian)].
38. Clementi D, D'Ambrosi R, Bertocco P, et al. Efficacy of a single intra-articular injection of ultra-high molecular weight hyaluronic acid for hip osteoarthritis: a randomized controlled study. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2018;28(5):915-22. DOI:10.1007/s00590-017-2083-9
39. Migliore A, Tormenta S, Laganà B, et al. Safety of intra-articular hip injection of hyaluronic acid products by ultrasound guidance: an open study from ANTIAGE register. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(13):1752-9.
40. Eymard F, Maillet B, Lellouche H, et al. Predictors of response to viscosupplementation in patients with hip osteoarthritis: results of a prospective, observational, multicentre, open-label, pilot study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):3. DOI:10.1186/s12891-016-1359-2
41. Koyano G, Jinno T, Koga D, et al. Intra-articular Injections of Crosslinked Hyaluronic Acid in Japanese Patients with Symptomatic Osteoarthritis of the Hip. *Prog Rehabil Med.* 2021;6:20210038. DOI:10.2490/prm.20210038
42. Fuchs S, Mönikes R, Wohlmeiner A, Heyse T. Intra-articular hyaluronic acid compared with corticoid injections for the treatment of rhizarthrosis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(1):82-8. DOI:10.1016/j.joca.2005.07.016
43. Riley N, Vella-Baldacchino M, Thurley N, et al. Injection therapy for base of thumb osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(9):e027507. DOI:10.1136/bmjopen-2018-027507
44. Monfort J, Rotés-Sala D, Segalés N, et al. Comparative efficacy of intra-articular hyaluronic acid and corticoid injections in osteoarthritis of the first carpometacarpal joint: results of a 6-month single-masked randomized study. *Joint Bone Spine.* 2015;82(2):116-21. DOI:10.1016/j.jbspin.2014.08.008
45. Tenti S, Ferretti F, Gusinu R, et al. Impact of thumb osteoarthritis on pain, function, and quality of life: a comparative study between erosive and non-erosive hand osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2020;39:2195-206. DOI:10.1007/s10067-020-04982-z
46. Conrozier T, Monfort J, Chevalier X, et al. EUROVISCO Recommendations for Optimizing the Clinical Results of Viscosupplementation in Osteoarthritis. *Cartilage.* 2020;11(1):47-59. DOI:10.1177/1947603518783455
47. Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, et al. Systematic Literature Review and Expert Opinion for the Use of Viscosupplementation with Hyaluronic Acid in Different Localizations of Osteoarthritis. *Orthop Res Rev.* 2021;13:255-73. DOI:10.2147/ORR.S336185
48. Abate M, Salini V. Efficacy and safety study on a new compound associating low and high molecular weight hyaluronic acid in the treatment of hip osteoarthritis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2017;30(1):89-93. DOI:10.1177/0394632016689275
49. Callegari L, Spano E, Bini A, et al. Ultrasound-guided injection of a corticosteroid and hyaluronic acid: a potential new approach to the treatment of trigger finger. *Drugs R D.* 2011;11(2):137-45. DOI:10.2165/11591220-000000000-00000

Статья поступила в редакцию/The article received: 20.07.2022



OMNIDOCTOR.RU

Современная экстемпоральная рецептура в системе гериатрической медицины: текущие возможности и будущие задачи. Обзор литературы

Л.А. Король¹, С.Н. Егорова², Д.А. Кудлай¹, И.И. Краснюк¹, С.С. Сологова¹, В.А. Король¹, Е.А. Смолярчук¹, И.А. Садковский¹, М.А. Мандрик^{✉1}

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

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Ассоциированные с возрастом нарушения, в том числе когнитивных функций, часто возникающие у гериатрических пациентов, обуславливают необходимость применения новых подходов к оказанию им надлежащей медицинской помощи, неотъемлемой частью которой являются фармакопрофилактика и фармакотерапия. При этом важной задачей системы здравоохранения становится не только стимулирование фармацевтических компаний и аптечных организаций к расширению ассортимента лекарственных препаратов, предназначенных для пожилых пациентов, но и повышение уровня их доступности, включая внедрение экстемпоральной рецептуры в повседневную клиническую практику. В обзоре рассмотрены некоторые особенности нормативного правового регулирования применения экстемпоральной рецептуры при лечении гериатрических пациентов. Также представлены примеры прописей, которые используются в отечественной медицинской практике и представляют наибольший интерес при лечении пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: гериатрия, фармакотерапия, персонализированный подход, экстемпоральная рецептура

Для цитирования: Король Л.А., Егорова С.Н., Кудлай Д.А., Краснюк И.И., Сологова С.С., Король В.А., Смолярчук Е.А., Садковский И.А., Мандрик М.А. Современная экстемпоральная рецептура в системе гериатрической медицины: текущие возможности и будущие задачи. Обзор литературы. Терапевтический архив. 2022;94(8):1020–1027. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201805

REVIEW

Modern extemporaneous formulations in the geriatric care management: current opportunities and future challenges. A review

Liudmila A. Korol¹, Svetlana N. Egorova², Dmitry A. Kudlay¹, Ivan I. Krasnyuk¹, Susanna S. Sologova¹, Viktoria A. Korol¹, Elena A. Smolyarchuk¹, Ivan A. Sadkovskii¹, Mark A. Mandrik^{✉1}

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

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Age-associated disorders, including cognitive functions, that often occur in geriatric patients, necessitate the use of novel approaches to provide appropriate medical care, pharmacoprophylaxis and pharmacotherapy among them. At the same time, an important objective of the national healthcare system is not only stimulating of pharmaceutical companies and pharmacies to expand the range of medicines intended for elderly patients, but also increasing availability of medicinal products, including the integration of extemporaneous formulations into clinical practice. Presented review considers several features of the regulation of the use of extemporaneous formulations in the treatment of geriatric patients. Examples of prescriptions that are used in Russian medical practice and are of the greatest interest in the treatment of elderly patients are also presented.

Keywords: geriatrics, pharmacotherapy, personalized medicine, extemporaneous formulations

For citation: Korol LA, Egorova SN, Kudlay DA, Krasnyuk II, Sologova SS, Korol VA, Smolyarchuk EA, Sadkovskii IA, Mandrik MA. Modern extemporaneous formulations in the geriatric care management: current opportunities and future challenges. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(8):1020–1027. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201805

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мандрик Марк Александрович** – ассистент каф. фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)089-42-01; e-mail: mandrik_m_a@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-3558-9615

Король Людмила Анатольевна – канд. фармацевт. наук, доц., зам. дир. (рук-ль образовательного департамента) Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-5919-1866

Егорова Светлана Николаевна – д-р фармацевт. наук, проф., зам. дир. Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0001-7671-3179

Кудлай Дмитрий Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-1878-4467

Краснюк Иван Иванович – д-р фармацевт. наук, проф., зав. каф. фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7242-2988

✉ **Mark A. Mandrik.** E-mail: mandrik_m_a@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-3558-9615

Liudmila A. Korol. ORCID: 0000-0001-5919-1866

Svetlana N. Egorova. ORCID: 0000-0001-7671-3179

Dmitry A. Kudlay. ORCID: 0000-0003-1878-4467

Ivan I. Krasnyuk. ORCID: 0000-0002-7242-2988

Введение

В соответствии с прогнозами, к 2050 г. численность мирового населения старше 65 лет достигнет 1,5 млрд человек. Число же людей старше 80 лет к 2050 г. утроится и достигнет 426 млн [1]. При этом сохранение здоровья пожилого населения и обеспечение здорового долголетия становится одной из неотъемлемых задач современной медицины и фармации [2]. Так, в случае фармакотерапии гериатрических пациентов необходимо внедрение подходов, учитывающих особенности пожилых людей, такие как мультиморбидность, полипрагмазия, изменения фармакокинетики и фармакодинамического ответа [3–6]. При этом разработка и проведение клинических исследований с последующим выводом на рынок лекарственного препарата (ЛП) для отдельной категории лиц с позиции фармацевтических компаний редко являются экономически целесообразными [7], поэтому существующий ассортимент препаратов промышленного производства зачастую оказывается неадекватным задачам практической гериатрии [8]. В качестве потенциального решения обозначенной проблемы представляет интерес применение экстемпоральных (от лат. ex tempore – по мере необходимости) ЛП (ЭЛП) для обеспечения потребностей гериатрических пациентов.

Для изготовления ЭЛП используют установленное количество активных фармацевтических субстанций и их совместимых комбинаций в соответствующей лекарственной форме (ЛФ) с применением лишь необходимого минимума вспомогательных веществ. Такой подход обеспечивает возможность и удобство применения, учитывая все особенности фармакотерапии гериатрических пациентов, такие как необходимость подбора индивидуальной дозировки [9], а также смену или модификацию ЛФ из-за дисфагии [10].

Международный опыт лекарственного обеспечения отдельных групп пациентов также подтверждает целесообразность индивидуализированного подхода в обеспечении ЛП, в том числе и гериатрических больных. Большое значение при этом имеет применение технологий, обеспечивающих соответствие изготовленного в аптеке препарата современным требованиям, предъявляемым к качеству продукта.

Релевантный международный опыт организации обеспечения гериатрических пациентов экстемпоральной рецептурой Страны Европы

Гериатрическая медицина в Германии представлена Немецким гериатрическим сообществом, небольшим отделом гериатрической медицины в Немецком обществе

геронтологии и гериатрии, Ассоциацией гериатрических больниц и секцией гериатрической медицины в Профессиональной ассоциации внутренних болезней. Официально существует более 400 отделений или больниц, предназначенных для пожилых людей. Однако в Германии отсутствует общенациональная учебная программа, включающая обязательное изучение гериатрической медицины, поэтому только в 6 из 36 немецких медицинских университетов имеется кафедра гериатрической медицины [11–13]. Таким образом, в связи с различием в подготовке специалистов в разных регионах Германии не существует единого подхода к оказанию помощи гериатрическим пациентам. При этом федеральным законодательством, а также подзаконными нормативными правовыми актами регулируются все технические аспекты и требования, предъявляемые к организации аптечной деятельности, в том числе к работе аналитической лаборатории, оборудованию, гигиене, зоне хранения и изготовления, квалификации персонала и т.д. Изготовление ЛП допускается только в том случае, если организация работы аптеки соответствует всем требованиям, а качество ЛП гарантировано. Чаще всего в рецептуре содержатся давно известные и проверенные субстанции или растительные компоненты. Опубликованы монографии, которые считаются официальными руководствами по изготовлению ЛП в аптеках Германии (например, книга *Neues Rezeptur-Formularium – NRF*) [14]. Кроме того, существует комплексный документ, ориентированный, в первую очередь, на изготовление ЛП в учреждениях здравоохранения ряда стран Европы для непосредственного снабжения пациентов, – Руководство по организации надлежащей практики изготовления ЛП (*Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products – PIC/S Guide*).

В Швейцарии в настоящее время большинство госпиталей имеет собственные руководства по экстемпоральному изготовлению в соответствии с надлежащей производственной практикой, изложенной в Швейцарской фармакопее (*Pharmacopoea Helvetica*), положения которой являются обязательными при изготовлении небольших количеств ЛП в больничных аптеках в случае отсутствия нужной дозировки препарата, произведенного промышленным способом.

Наряду с руководством по организации надлежащей практики при экстемпоральном изготовлении в Великобритании используют стандарты и документы с целью повышения понимания принципов клинического управления (*clinical governance*) – систематического подхода к обеспечению и улучшению качества лечения пациентов. Среди них: *Handbook of Extemporaneous Formulation: A Guide to*

Сологова Сусанна Сергеевна – канд. биол. наук, доц., зав. учебной частью каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8526-7147

Король Виктория Андреевна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапевтической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8587-7965

Смолярчук Елена Анатольевна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2615-7167

Саковский Иван Александрович – ассистент каф. фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-8375-9909

Susanna S. Sologova. ORCID: 0000-0002-8526-7147

Viktoria A. Korol. ORCID: 0000-0002-8587-7965

Elena A. Smolyarchuk. ORCID: 0000-0002-2615-7167

Ivan A. Sadkovskii. ORCID: 0000-0001-8375-9909

Pharmaceutical Compounding (Pharmaceutical Press, 2010 г.); Standards for Extemporaneous Preparation/Compounding (2000 г.); NHS Pharmaceutical Quality Assurance Committee (2002 г.). Это комплексные документы, содержащие требования по экстермпоральному изготовлению незарегистрированных ЛП.

Правила *Итальянского* общества госпитальной фармации разрешают использовать ЭЛП только в случаях, когда на внутреннем рынке отсутствует такой ЛП, произведенный промышленным способом, нет необходимой дозировки или невозможно подобрать альтернативу. Это, а также соотношение риск/польза должен оценить фармацевт, прежде чем отпустить ЛП. При этом врач дает фармацевту всю необходимую информацию о пациентах, в том числе сведения об аллергических реакциях. С целью изготовления качественной продукции фармацевтам доступны специальные руководства по изготовлению конкретных ЛП.

Ассоциацией фармацевтов *Нидерландов* также выпущен справочник, посвященный экстермпоральному изготовлению, и книга по парентеральным ЛП; планируется к публикации руководство по манипуляциям, связанным с пероральными ЛФ [12].

Соединенные Штаты Америки

По данным Professional Compounding Centers of America (PCCA), в США ежегодно по рецептам врачей изготавливают 30–40 млн ЛП. Такая популярность в среде медиков объясняется несколькими обстоятельствами. Препараты, изготовленные в аптеке, более эффективны, если учесть, что они прописаны врачом и изготовлены фармацевтом с учетом индивидуальных особенностей пациента, в то время как препараты заводского производства предназначены для среднестатистического больного. Кроме того, они более качественны: всегда можно установить, кто, когда и как изготавливал каждую капсулу, каждый раствор (в промышленном производстве контроль ведется посерийно) [15].

В США практика экстермпорального изготовления ЛП прочно вошла в повседневную жизнь и обеспечивает повышение уровня доступности ЛП, в том числе персонализированных, учитывающих индивидуальные особенности пациентов. Рынок же внутриаптечного изготовления разделен на 2 сектора: 503А, к которому относятся традиционные аптечные организации (АО), которые изготавливают ЛП по магистральным прописям в ограниченных количествах и не отпускают ЛП медицинским организациям (МО), и 503В, к которому отнесены фармацевтические организации, изготавливающие небольшие партии ЛП по индивидуальному рецепту или официальной прописи для использования в МО [16].

При этом государственная фармакопея США (US Pharmacopeia) регламентирует изготовление фармацевтической рецептуры в условиях надлежащих практик: надлежащая аптечная практика (Chapter 1163. Quality Assurance in Pharmaceutical Compounding); фармацевтическая рецептура – нестерильные препараты (Chapter 795. Pharmaceutical Compounding – Nonsterile Preparations Chapter); стерильные препараты (797. Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations); фармацевтические расчеты в изготовлении ЛП по рецепту (Chapter 1160. Pharmaceutical Calculations in Prescription Compounding).

Вместе с тем изготовление ЭЛП не требует одобрения Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (U.S. Food and Drug Administration – FDA). Однако FDA осуществляет контроль качества изготовления ЛП в АО.

Страны Латинской Америки

Бразильским регуляторным органом в области здравоохранения (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA) утвержден регламент (RDC67/2007), включающий приложение 4, которое описывает условия, необходимые для изготовления однократных доз, включая манипуляция с ЛФ, и другие процедуры, требуемые для изготовления ЛП. У некоторых бразильских государственных и частных учреждений имеются свои собственные базовые руководства по экстермпоральному изготовлению лекарственных средств.

В *Аргентине* изготовление ЛП регламентируется Департаментом здравоохранения. Существует несколько утвержденных, но устаревших руководств по экстермпоральному изготовлению, которые аптеки используют в ежедневной практике. В Аргентине и *Колумбии* изготовление ЛП, как стерильных, так и нестерильных, регулируется Национальным институтом по надзору за лекарствами и пищевыми продуктами (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA). Однако в связи с преимущественным использованием ЛП, произведенных промышленным способом, экстермпоральное изготовление развито относительно слабо [12].

Нормативно-правовое обеспечение гериатрической помощи и экстермпорального изготовления ЛП в Российской Федерации

В настоящее время в РФ реализуется Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения до 2025 г., утвержденная распоряжением Правительства РФ от 5 февраля 2016 г. №164-р. Одним из приоритетных направлений Стратегии является обеспечение здоровья людей пожилого возраста с целью увеличения продолжительности и повышения качества жизни людей старшего поколения. Следующим важным шагом стало утверждение приказа Минздравом России от 29 января 2016 г. №38н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "гериатрия"». Основной принцип, постулируемый этим документом, – организация гериатрической службы как единой системы долговременной медико-социальной помощи за счет преемственности ведения пациента между различными уровнями системы здравоохранения, а также между службами здравоохранения и социальной защиты [17]. В настоящее время служба включена в систему обязательного медицинского страхования, а также утвержден профессиональный стандарт врача-гериатра [18]. Таким образом, поддержание высокого уровня системы оказания гериатрической помощи в России закреплено законодательно.

Изготовление ЛП в аптеках РФ, как и в ряде других стран, имеет правовые особенности. Согласно Федеральному закону РФ от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Статья 56. Изготовление и отпуск лекарственных препаратов), изготовление ЛП АО, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, осуществляется по рецептам на ЛП и по требованиям МО в соответствии с правилами изготовления и отпуска ЛП, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. При этом прямо запрещено изготовление препаратов, соответствующих по составу, дозировке и ЛФ уже зарегистрированным в РФ лекарственным средствам.

Согласно закону №61-ФЗ для изготовления ЛП в аптечных учреждениях используют активные фармацевтические субстанции (АФС), включенные в Государственный

реестр лекарственных средств для медицинского применения. Однако закон не предусматривает являющееся в некоторых странах стандартной практикой изготовление ЭЛП из готовых ЛФ промышленного производства [19].

Помимо зарегистрированных АФС, в процессе изготовления препаратов для обеспечения их требуемых потребительских и биофармацевтических характеристик могут использоваться не подлежащие государственной регистрации компоненты – вспомогательные вещества – на основании их указания в прописи рецепта (или требования МО) и с учетом правил фармацевтической технологии.

В настоящее время действуют правила изготовления и отпуска ЛП, утвержденные приказом Минздрава РФ от 26 октября 2015 г. №751н, в которых, однако, несмотря на ревизию и актуализацию в приказе существовавших ранее нормативных правовых актов, не рассмотрены важные вопросы организации производственного процесса в условиях аптеки, в том числе требования, предъявляемые к производственным помещениям, валидации оборудования, а также обеспечению качества ЛП [16, 20].

Номенклатура гериатрической экстемпоральной рецептуры в РФ Растворы для электрофореза

В номенклатуре жидких ЛФ для гериатрических пациентов важное место занимают растворы для лекарственного электрофореза. Лекарственный электрофорез – воздействие на организм электрическим током и вводимыми при его помощи через кожу или слизистые оболочки ионами лекарственных средств – является распространенным в МО гериатрического профиля физиотерапевтическим методом лечения и реабилитации. В гериатрии электрофорез в основном назначают при заболеваниях периферической нервной (прокаин) и сердечно-сосудистой (ионы брома, магния) систем, а также при заболеваниях суставов (ионы йода) с обязательным учетом показаний и противопоказаний к использованию электрического тока [21].

Для электрофореза используют водные растворы прокаина (новокаина), димедрола, цинка сульфата, магния сульфата, кальция хлорида, Эуфиллина, аскорбиновой и никотиновой кислоты. Технологической особенностью изготовления таких растворов является невозможность введения в их состав консервантов, поскольку консерванты под действием электрического тока способны проникать через кожу и оказывать токсическое воздействие на организм, ввиду чего растворы не изготавливают промышленным способом [15]. Это же служит причиной недопустимости замены растворов для лекарственного электрофореза инъекционными растворами промышленного производства из-за содержания в них вспомогательных веществ (стабилизаторов, антиоксидантов) [21, 22].

Для гериатрических пациентов в аптеках изготавливают преимущественно водные растворы для электрофореза в объемах 50–250 мл следующих составов:

- *Sol. Procaini hydrochloridi* 1% (2%; 5%);
- *Sol. Magnesii sulfatis* 3% (5%);
- *Sol. Natrii bromidi* 2% (3%; 5%);
- *Sol. Kalii iodidi* 0,5% (1–5%).

Жидкие ЛФ для наружного применения

Из жидких ЛФ для наружного применения у гериатрических пациентов широко используют в виде компрессов (аппликаций) водные растворы диметилсульфоксида [22] благодаря неспецифическому противовоспалительному и анальгезирующему действию [23] этого вещества, что

особенно актуально при частом у пожилых людей хроническом болевом синдроме (например, из-за заболеваний суставов). Используют прописи следующего вида: *Sol. Dimexidi* 10% (30%; 50%) – 100 (200) ml [24]. Также применяют сочетания диметилсульфоксида с анальгетиками (анальгин), спазмолитиками (папаверина гидрохлорид) и местными анестетиками (прокаин) в водном растворе. Пример прописи с прокаином:

- *Sol. Dimexidi* 10% (30%; 50%)
- *Sol. Procaini* 2% ana 50 (100) ml.

Кроме того, для полоскания полости рта после приема пищи лежачим больным назначают раствор натрия гидрокарбоната по прописи: *Sol. Natrii hydrocarbonatis* 2% – 100 (200) ml, а для наружной гигиенической обработки глаз – стерильный изотонический антисептический водный раствор кислоты борной *Sol. Acidi boricis* 2% – 20 (50) ml во флаконах [22].

Жидкие ЛФ для внутреннего применения

Жидкие экстемпоральные ЛФ для перорального приема представлены многокомпонентными растворами, дозируемыми мерными ложками (микстуры) или предназначенными для дозирования каплями. Разнообразие возможных сочетаний ингредиентов в микстурах и каплях обуславливает существование множества как стандартных прописей, так и прописей магистральных, выписанных врачом с учетом индивидуальных особенностей пациента. Такие микстуры, как правило, не содержат консервантов, красителей, стабилизаторов и других неиндифферентных вспомогательных веществ. Кроме того, среди всей номенклатуры ЛФ, изготавливаемых в аптеках РФ, именно микстуры и капли лучше подходят для пациентов с дисфагией.

В настоящее время для гериатрических больных изготавливают ЛП как по индивидуальным прописям, так и по стандартным. Некоторые распространенные прописи приведены в **табл. 1**.

При нарушении эвакуации мокроты у пожилых пациентов им могут назначить микстуры от кашля отхаркивающего действия на основе настоев корня алтея или травы термопсиса (обычно получаемых из сухих экстрактов), при этом количество остальных ингредиентов может быть изменено по назначению врача. Компоненты, входящие в состав этих микстур, действуют комплексно, обеспечивая муколитическое, бронхолитическое, рефлекторное и противовоспалительное действие [22, 25, 26].

Еще одной ситуацией, при которой возникает потребность в изготовлении внутренних жидких ЛФ для пациентов гериатрического профиля, является развитие у них дефицита витаминов и старческой астении. В этом случае готовят укрепляющие микстуры, содержащие растворы витаминов и глюкозы, с индивидуально назначенными дозами.

С целью регуляции процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе гериатрическим пациентам назначают микстуру по прописи академика Павлова; дозы ингредиентов (натрия бромида, усиливающего процессы торможения в коре головного мозга, и Кофеина-Бензоата натрия, действующего возбуждающе на центральную нервную систему), а также время приема лечащий врач прописывает индивидуально, в зависимости от персональных особенностей больного [22, 25].

Вдобавок к компонентам микстуры Павлова микстура *Кватера* содержит сульфат магния, экстракт валерианы и настойку мяты, дополнительно оказывающие анксио- и спазмолитический эффекты в отношении нервной системы, мышц и сосудов. Применяется при неврозах и более сильно

выраженной бессоннице и беспокойстве, а также в качестве дополнения к терапии гипертонической болезни [26].

Капли *Вотчала* могут использоваться как антиангинальное, седативное и спазмолитическое средство в комплексной терапии стенокардии, являясь хорошей альтернативой нитратам короткого действия (ввиду лучшей переносимости) при купировании приступов этой болезни [26, 27].

Глазные капли

В комплексном лечении офтальмологических заболеваний для профилактики дистрофических изменений тканей глаза гериатрическим пациентам назначают глазные капли, содержащие витамины. В случае индивидуальной непереносимости компонентов глазных капель промышленного производства могут быть назначены витаминные глазные капли аптечного изготовления по индивидуальным прописям. Они не содержат буферных растворов, стабилизаторов, консервантов и других неиндифферентных добавок, например [22]:

- *Rp.: Sol. Riboflavini* 0,02% – 10,0
- *Acidi ascorbinici* 0,02
- *Natrii chloridi* 0,05
- *Glucosi* 0,2
- *Misce. Sterilisetur!*
- *Da. Signa.* По 1 капле 4 раза в день в оба глаза.

Порошки

Порошки для внутреннего применения служат альтернативной пероральной формой аптечного изготовления по отношению к твердым ЛФ промышленного производства, используя которую, значительно легче корректировать индивидуальную дозу. В отличие от твердых ЛФ промышленного производства в порошках аптечного изготовления отсутствуют красители, скользящие, связывающие и другие вспомогательные вещества, способные вызывать аллергические реакции и влиять на фармакокинетику действующих веществ. Еще одним преимуществом порошков в гериатрии является возможность их применения у пациентов с дисфагией. Однако прием отдельных доз порошков возрастными и пожилыми пациентами сопряжен с вероятностью неточного дозирования ввиду риска рассыпать порошок [22].

Экстемпоральные порошки для внутреннего применения используют и в диагностических целях: для контроля состояния углеводного обмена и выполнения стандартного теста толерантности к глюкозе в аптеках изготавливают порошки глюкозы (20–75 г) для проведения исследования сахарной кривой [22].

Другая важная группа этой ЛФ в гериатрической практике представлена порошками для наружного применения – присыпками. Их актуальность обусловлена необходимостью лечения трофических язв, возникающих на фоне микроциркуляторных нарушений и ухудшения трофики тканей у пожилых, а также пролежней у лежачих больных. Как правило, такие присыпки представляют собой сложные недозированные порошки, содержащие подсушивающие и вяжущие вещества, а также антисептические и антибактериальные субстанции. В случае необходимости лечения трофических язв или диабетической стопы в состав присыпки могут вводить антибактериальные и ускоряющие регенерацию вещества.

Классическим примером присыпки против пролежней является присыпка Житнюка следующего состава [28]:

- *Rp.: Streptocidi* 60,0
- *Anaesthesini*
- *Acidi boricani* 15,0

Таблица 1. Некоторые жидкие ЛФ для внутреннего применения

Table 1. Some liquid oral dosage forms

Микстура от кашля с термopsisом	Микстура от кашля с алтеем
<i>Rp.: Infusi herbae Termopsisidis ex</i> 0,6 – 200 ml	<i>Rp.: Infusi radices Althaeae ex</i> 4,0 – 200 ml
<i>Natrii hydrocarbonatis</i>	<i>Natrii hydrocarbonatis</i>
<i>Natrii benzoatis ana</i> 4,0	<i>Natrii benzoatis</i>
<i>Liq. Ammonii anisati</i> 5 ml	<i>Elixiris pectoralis ana</i> 2,0
<i>Misce. Da. Signa.</i>	<i>Misce. Da. Signa.</i>
Микстура витаминная с пиридоксином	Микстура витаминная с рибофлавином
<i>Rp.: Sol. Glucosi</i> 4% – 200 ml	<i>Rp.: Sol. Glucosi</i> 4% – 200 ml
<i>Thiamini bromidi</i>	<i>Thiamini bromidi</i>
<i>Piridoxini hydrochloridi ana</i> 0,04	<i>Riboflavini ana</i> 0,02
<i>Acidi ascorbinici</i> 2,0	<i>Acidi ascorbinici</i> 2,0
<i>Misce. Da. Signa.</i>	<i>Misce. Da. Signa.</i>
По 1 столовой ложке 2 раза в день внутрь утром и днем	По 1 столовой ложке утром
Микстура Павлова	Микстура Кватера
<i>Rp.: Sol. Natrii bromidi</i> 0,5% (2%) – 200 ml	<i>Rp.: Infusi rhizomatis cum radicebus Valerianae ex</i> 10,0 – 200 ml
<i>Coffeini-Natrii benzoatis</i> 0,5 (1,0)	<i>Infusi foliorum Menthae piperitae ex</i> 4,0
<i>Misce. Da. Signa.</i>	<i>Coffeini-natrii benzoatis</i> 0,4
По 1 столовой ложке 2 раза в день внутрь	<i>Natrii bromidi</i> 3,0
	<i>Magnii sulfatis</i> 0,8
	<i>Misce. Da. Signa.</i>
	По 1 столовой ложке 3 раза в день
Капли Вотчала	
<i>Rp.: Tincturae Valerianae</i>	
<i>Tincturae Convallariae ana</i> 10 ml	
<i>Validoli</i> 2,0	
<i>Sol. Nitroglycerini spirituosae</i> 1% – 1 ml	
<i>Misce. Da. Signa.</i> При нерезко выраженных спазмах приступов стенокардии, по 10–15 капель 3–4 раза в день	

- *Xeroformi* 20,0
- *Glucosi* 135,0

Misce, fiat pulvis. Da in scatula. Signa. Присыпать пораженные участки кожи.

Другой возможный аспект применения наружных порошков – устранение сенильного зуда, являющегося еще одной нередкой проблемой пожилых людей [29]. В этом

случае назначают противозудные пудры, в составе которых обычно присутствуют анестетики и охлаждающие вещества, такие как ментол.

Мягкие ЛФ

Мази аптечного изготовления как мягкую ЛФ для наружного применения активно используют в гериатрической практике благодаря возможности пользоваться широким спектром вспомогательных веществ для получения наиболее подходящей для конкретного пациента мазевой основы и перспективе комбинировать множество действующих веществ в одной мази, потенцируя тем самым эффект препарата.

Современная номенклатура мягких ЛФ аптечного изготовления представлена средствами против геморроя, такими как мазь дилтиаземовая 2%, мазь нитроглицериновая 0,2% и мазь нифедипиновая 2%, в том числе с добавлением анестетика, и суппозитории на основе масла какао и антибиотиков с анестетиками [25].

Кроме того, существуют подсушивающие мази против пролежней, а также заживляющие мази с метилурацилом и ихтиолом, применяемые против пролежней, трофических язв, старческой экземы и пиодермии [26]. Имеются и противовоспалительные и противоотечные мази (мазь с рутинном, камфорой, анестезином и Димексидом) [25].

Для лечения трофических язв нижних конечностей у пожилых больных интерес представляет паста (или клей) Унна, обладающая свойством впитывать выделения из язвы, а также способствовать ее скорой эпителизации. Будучи примененной в виде цинк-желатиновой повязки (пастой пропитывают бинт) – так называемого сапожка Унна, паста оказывает компрессионный, вяжущий и антисептический эффекты, улучшает кровоток в глубоких венах, чем уменьшает венозный застой и способствует улучшению трофики тканей [30].

Состав одной из прописей пасты Унна:

- *Rp.: Gelatinae* 10,0
- *Zinci oxydi* 10,0
- *Aquae purificatae* 40,0
- *Glycerini* 40,0
- *M.f. pasta*
- *Da. Signa.* Паста Унна.

Также представляют интерес мази и гели, изготовленные на основе Тизоля (аквакомплекса глицеросольвата титана) – металлоорганического соединения в виде геля, играющего роль не только мазевой основы, но и активного компонента с противовоспалительной и антисептической активностью. Помимо этого, вещество выступает в качестве усилителя кожной проницаемости, что означает возможность в отдельных случаях обеспечивать доставку действующих веществ в глубокие слои кожи или даже в кровотоки [31].

Вызовы и перспективы

Несмотря на то, что номенклатура ЭЛП включает в себя большинство существующих ЛФ, использование их в системе гериатрической медицины РФ ограничено. Рассматривая ситуацию ретроспективно, можно отметить сокращение в течение последних десятилетий как числа функционирующих производственных аптек, так и непосредственно реализуемого ими ассортимента экстемпоральных препаратов при стабильно сохраняющемся спросе на данную продукцию. Причиной этого служит комплекс проблем, в числе которых:

- *низкая рентабельность* производственных аптек вследствие ограниченного объема реализуемой продукции;

- *отсутствие инвестиций* в разработки ЭЛП, соответствующих современным стандартам оказания медицинской помощи;
 - *замещение товарного ассортимента* ЛП промышленного производства;
 - *отсутствие АФС*, в том числе в фасовке, соответствующей запросам производственной аптеки;
 - *снижающийся уровень интереса* к назначению ЭЛП из-за недостаточной информированности врачебного сообщества об имеющихся технологических возможностях, а также недостаток современных унифицированных рецептов (так, «Сборник унифицированных лекарственных прописей» не обновлялся уже более 30 лет, в связи с чем содержит лишь ограниченный перечень рецептов, в большинстве случаев устаревших);
 - *вероятность брака* вследствие устаревающей материально-технической базы, а также отсутствия унифицированной системы обеспечения качества ЭЛП [15, 16, 32].
- Решение указанных проблем возможно при реализации комплекса логистических, производственных, научно-исследовательских, регуляторных и финансовых мер. При этом ключевыми являются:

- обеспечение не только производства самих АФС, но и их фасовки в соответствующих объемах;
- внесение изменений в нормативные правовые акты, регламентирующие экстемпоральное изготовление ЛП;
- актуализация унифицированного сборника ЭЛП;
- разработка фармакопейных статей на ЭЛП, а также формирование на их основе Национального формуляра ЭЛП;
- модернизация материально-технической базы производственных аптек и внедрение современных методов контроля качества ЭЛП;
- расширение номенклатуры вспомогательных веществ и ЛФ;
- организация системы информирования практикующих врачей о возможностях и ограничениях современных ЭЛП; при этом в качестве источника информации для медицинских работников могут служить актуализированные справочники (мануалы) по экстемпоральным прописям.

Важно отметить, что все эти предложения способны не только повысить эффективность фармакотерапии и фармакопрофилактики гериатрических пациентов, но и повлиять на всю систему производства и обеспечения ЛП в РФ в целом. При этом для максимально эффективной реализации потенциала ЭЛП в гериатрии необходима модернизация и еще большая персонализация диагностики и терапии заболеваний: на ранних стадиях патологического процесса и с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Заключение

Накопление критического объема практических данных, а также опыта внедрения новых разработок в аптечную практику приводит к развитию нормативной правовой базы, позволяющей использовать ЭЛП для лечения отдельных категорий граждан. Так, отечественный и международный опыт применения экстемпоральной рецептуры для терапии пациентов пожилого и старческого возраста позволяет говорить не только об улучшении лекарственного обеспечения, но и повышении эффективности фармакотерапии гериатрических пациентов, лечение которых зачастую сопряжено с трудностями, которые возможно преодолеть благодаря персональному подбору

как ЛФ, так и ее состава. При этом в медицинской практике при высоком уровне организации экстенпорального изготовления ЛП могут использоваться как стандартные прописи, доказавшие свою эффективность, так и персонализированные рецептуры, составленные в соответствии с назначением врача, учитывающие особенности пациента, позволяющие, в том числе, обеспечить индивидуальное дозирование активных фармацевтических субстанций и не имеющие аналогов в виде ЛП промышленного производства.

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

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

Список сокращений

АО – аптечная организация
АФС – активная фармацевтическая субстанция
ЛП – лекарственный препарат
ЛФ – лекарственная форма

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

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

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

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

МО – медицинская организация
ЭЛП – экстенпоральный лекарственный препарат
FDA (U.S. Food and Drug Administration) – Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- United Nations. Department of Economic and Social Affairs. World population ageing 2019. Highlights. New York: United Nations, 2019. Available at: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>. Accessed: 09.08.2022.
- Агафонова О.В., Булгакова С.В., Богданова Ю.В., и др. Поликлиническая терапия: Уч. 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. Д.И. Давыдкина, Ю.В. Шукина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Agafonova OV, Bulgakova SV, Bogdanova YuV, et al. Poliklinicheskaia terapiia: Uch. 2-e izd., pererab. i dop. Pod red. DI Davydkina, YuV Shchukina. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)]. DOI:10.33029/9704-5545-6-PLT-2020-1-840
- Хасанов А.Х., Бакиров Б.А., Давлетшин Р.А., и др. Влияние эндотелиальной дисфункции на гендерно-сосудистую и нейрокогнитивную гетерогенность при мультифокальном атеросклерозе у пожилых пациентов. *Профилактическая медицина*. 2019;22(4):129-37 [Khasanov AH, Bakirov BA, Davletshin RA, et al. Impact of endothelial dysfunction on gender-specific vascular and neurocognitive heterogeneity in multifocal atherosclerosis in elderly patients. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019;22(4):129-37 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed201922041129
- Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А., и др. Клиническая иммунология. Практик. пос. для инфекционистов. Красноярск: Поликор, 2021 [Kozlov VA, Tikhonova EP, Savchenko AA, et al. Klinicheskaiia immunologiia. Prakt. pos. dlia infektsionistov. Krasnoiarstk: Polikor, 2021 (in Russian)].
- Bousquet J, Anto JM, Czarlewski W, et al. Cabbage and fermented vegetables: From death rate heterogeneity in countries to candidates for mitigation strategies of severe COVID-19. *Allergy*. 2021;76(3):735-50. DOI:10.1111/all.14549
- Roller-Wirnsberger R, Thurner B, Pucher C, et al. The clinical and therapeutic challenge of treating older patients in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(10):1904-11. DOI:10.1111/bcp.14074
- Voulgaris E, Vomvas D, Kesisis G, et al. Why are older patients excluded from clinical trials? *Forum of Clinical Oncology*. 2010;1(3):42-6. Available at: https://www.researchgate.net/publication/235781201_Why_are_older_patients_excluded_from_clinical_trials. Accessed: 08.08.2022.
- Swaminathan D, Swaminathan V. Geriatric oncology: problems with under-treatment within this population. *Cancer Biol Med*. 2015;12(4):275-83. DOI:10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0081
- Газизов Р.М. Основы лекарственной терапии в пожилом и старческом возрасте. *Практическая медицина*. 2010;41(2):11-4 [Gazizov RM. Foundations of drug therapy in elderly and senile age. *Prakticheskaya meditsina*. 2010;41(2):11-4 (in Russian)].
- Logripio S, Ricci G, Sestili M, et al. Oral drug therapy in elderly with dysphagia: between a rock and a hard place! *Clin Interv Aging*. 2017;12:241-51. DOI:10.2147/CIA.S121905
- Oyenyeyin Y, El Bizri L, Billberg K, et al. International Pharmaceutical Federation (FIP). Beating non-communicable diseases in the community. The contribution of pharmacists. The Hague, International Pharmaceutical Federation, 2019. Available at: <https://www.fip.org/files/fip/publications/NCDs/beating-ncds-in-the-community-the-contribution-of-pharmacists.pdf>. Accessed: 09.08.2022.
- Vail J. Compounding around the world. *Int J Pharm Compd*. 2008;12(2):102-15.
- van den Heuvel D, Veer A, Greuel HW. Geriatrie Versorgungsstrukturen in Deutschland. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2014;47(1):13-6 (in German). DOI:10.1007/s00391-013-0570-0
- Zieschang T, Bauer J, Kopf D, Rösler A. Spezialstationen für Patienten mit kognitiver Einschränkung. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2019;52(6):598-606 (in German). DOI:10.1007/s00391-018-1439-z
- Никулина М.А., Воронкина И.В., Пудовкина Т.В., Григорьева И.В. Проблемы производственного отдела аптеки в современных условиях. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;(2-2):265-9 [Nikulina MA, Voronkina IV, Pudovkina TV, Grigor'eva IV. Problemy proizvodstvennogo otdela apteki v sovremennykh usloviakh. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016;(2-2):265-9 (in Russian)].
- Наркевич И.А., Голант З.М., Юрочкин Д.С., и др. Разработка предложений по совершенствованию процессов обращения экстенпоральных лекарственных препаратов и регулирования рецептурно-производственной деятельности аптечных организаций в Российской Федерации. *Ремедиум*. 2021;25(4):14-29 [Narkevich IA, Golant ZM, Yurochkin DS, et al. Development of proposals for improving the processes of circulation of extemporaneous drugs and regulation of prescription and production activities of pharmaceutical organizations in the Russian Federation. *Remedium*. 2021;25(4):14-29 (in Russian)]. DOI:10.32687/1561-5936-2021-25-4-14-29
- Ткачева О.Н. Современная концепция развития гериатрической помощи в Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора*. 2016;4:31-5 [Tkacheva ON. The modern concept of the geriatric care development in the Russian Federation. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016;4:31-5 (in Russian)].

18. Приказ Минтруда России от 17.06.2019 №413н «Об утверждении профессионального стандарта "Врач-гериатр"» (Зарегистрировано в Минюсте России 11.07.2019 №55209). Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_329220/7af9f510a9fc22e056ae52006b4af677a5d7e6f1/. Ссылка активна на 09.08.2022 [Приказ Ministerstva truda i sotsial'noi zashchity Rossiiskoi Federatsii ot 17.06.2019 No. 413n «Ob utverzhdenii professional'nogo standarta "Vrach-geriatr"» (Zaregistrirvano v Miniuste Rossii 11.07.2019 No. 55209). Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_329220/7af9f510a9fc22e056ae52006b4af677a5d7e6f1/. Accessed: 09.08.2022 (in Russian)].
19. Федеральный закон Российской Федерации №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств». Режим доступа: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?from=107431-0&req=doc&rnd=ThPHHA&base=LAW&n=412723#NCeyfAToZrKaMO4G1>. Ссылка активна на 09.08.2022 [Federal'nyi zakon Rossiiskoi Federatsii No. 61-FZ ot 12.04.2010 «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv». Available at: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?from=107431-0&req=doc&rnd=ThPHHA&base=LAW&n=412723#NCeyfAToZrKaMO4G1>. Accessed: 09.08.2022 (in Russian)].
20. Приказ Минздрава России от 26.10.2015 №751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» (Зарегистрировано в Минюсте России 21.04.2016 №41897). Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_197197/. Ссылка активна на 09.08.2022 [Приказ Minzdrava Rossii ot 26.10.2015 No. 751n «Ob utverzhdenii pravil izgotovleniia i otpuska lekarstvennykh preparatov dlia meditsinskogo primeneniia aptechnymi organizatsiiami, individual'nymi predprinimateliami, imeiushchimi litsenziiu na farmatsevticheskuiu deiatel'nost'» (Zaregistrirvano v Miniuste Rossii 21.04.2016 No. 41897). Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_197197/. Accessed: 09.08.2022 (in Russian)].
21. Улащик В.С. Электрофорез лекарственных веществ: рук-во для специалистов. Под ред. И.Л. Дмитриенко. Минск: Белорусская наука, 2010 [Ulashchik VS. Elektroforez lekarstvennykh veshchestv: ruk-vo dlia spetsialistov. Pod red. IL Dmitrienko. Minsk: Belorusskaia nauka, 2010 (in Russian)].
22. Егорова С.Н. Аптечное изготовление: лекарственные формы, не имеющие промышленных аналогов. *Новая аптека. Эффективное управление*. 2010;6:39-42 [Egorova SN. Apotechnoe izgotovlenie: lekarstvennye formy, ne imeiushchie promyshlennykh analogov. *Novaya apteka. Effektivnoe upravlenie*. 2010;6:39-42 (in Russian)].
23. Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В., Ивкина А.С., Анисимова Н.А. Диметилсульфоксид – вещество с плейотропными эффектами, актуальными при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. *Лечащий врач*. 2019;4:19 [Ivkin DYu, Okovity SV, Ivkina AS, Anisimova NA. Dimethyl sulfoxide: a substance with pleiotropic effects actual in musculoskeletal diseases. *Lechashchii vrach*. 2019;4:19 (in Russian)].
24. Таганов А.В. Рецептурный справочник наружной терапии дерматозов. М.: РАЕН, 2014. Режим доступа: <https://topuch.ru/id156103.pdf>. Ссылка активна на 09.08.2022 [Taganov AV. Retsepturnyi spravochnik naruzhnoi terapii dermatozov. Moscow: RAEN, 2014. Available at: <https://topuch.ru/id156103.pdf>. Accessed: 09.08.2022 (in Russian)].
25. Лекарственные препараты, изготавливаемые в аптеке. Аптеки Столицы. Режим доступа: <https://www.cloikk.ru/rpo>. Ссылка активна на 09.08.2022. [Pharmaceutical preparations. Apteki Stolitsy. Available at: <https://www.cloikk.ru/rpo>. Accessed: 09.08.2022 (in Russian)].
26. Аптечное производство. Каталог. Аптека Симплекс. Режим доступа: <https://www.aptekasimplex.ru/product-category/cito/>. Ссылка активна на 09.08.2022 [Apotechnoe proizvodstvo. Katalog. Apteka Simpleks. Available at: <https://www.aptekasimplex.ru/product-category/cito/>. Accessed: 09.08.2022 (in Russian)].
27. Капли Вотчала. *Фарматека*. 2010;5:133-5 [Votchal Drops. *Farmateka*. 2010;5:133-5 (in Russian)].
28. Ватанская О.А., Жидкова Ю.Ю., Еникеева Р.А. Практическая значимость экстенпоральной рецептуры в современной фармацевтической практике. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2020;39(S3-4):23-7 [Vatanskaya OA, Zhidkova UU, Enikeeva RA. Practical importance of extemporal recipe in modern pharmaceutical practice. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(S3-4):23-7 (in Russian)].
29. Chung BY, Um JY, Kim JC, et al. Pathophysiology and Treatment of Pruritus in Elderly. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):174. DOI:10.3390/ijms22010174
30. Tekiner H, Karamanou M. The Unna Boot: A Historical Dressing for Varicose Ulcers. *Acta Dermatovenerologica Croatica: ADC*. 2019;27(4):273-4.
31. Анисимова Т.Г. Теоретические аспекты создания и фармацевтического анализа комбинаций мазей противогрибковых и противовоспалительных препаратов с гелем «Тизоль». *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2021;24(8):49-55 [Anisimova TG. Theoretical aspects of the creation and pharmaceutical analysis of ointment combinations of antifungal and anti-inflammatory drugs with Tizol gel. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2021;24(8):49-55 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877313-2021-08-07
32. Мороз Т.Л., Рыжова О.А. Проблемы лекарственного обеспечения лечебно-профилактических учреждений в связи с сокращением внутриаптечного изготовления лекарственных препаратов. *Ремедиум*. 2015;(1-2):43-6 [Moroz TL, Ryzhova OA. Problems in drug provision for prevention and treatment facilities due to a reduction of intra-pharmacy preparation of medicines. *Remedium*. 2015;(1-2):43-6 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию/The article received: 05.07.2022



OMNIDOCTOR.RU

Опыт упреждающей терапии ингибиторами рецептора ИЛ-6 и перспективы ее применения в рамках эволюции COVID-19

18 июня 2022 г., Санкт-Петербург
Резолюция

Экспертный совет

В.П. Чуланов¹, Б.А. Бакиров², Н.Н. Везикова³, В.Н. Городин⁴, М.В. Журавлева⁵, А.И. Загребнева^{6,7}, И.Г. Иванов^{8,9}, Н.В. Ломакин^{10,11}, Г.В. Лукина^{12,13}, Д.А. Мойсова⁴, З.Ю. Мутovina^{6,11}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

³ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Миннауки и ВО России, Петрозаводск, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

⁵ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁷ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁰ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

¹¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

¹²ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Председатель совета – проф. В.П. Чуланов

Аннотация

18 июня 2022 г. в Санкт-Петербурге состоялся Экспертный совет под председательством главного внештатного специалиста по инфекционным болезням Минздрава России профессора В.П. Чуланова.

Цель. Рассмотрение следующих вопросов:

- 1) анализ опыта применения препарата левелимаб в качестве патогенетической противовоспалительной терапии COVID-19 у госпитализированных пациентов;
- 2) обсуждение результатов применения и перспектив упреждающей терапии левелимабом на догоспитальном этапе медицинской помощи с определением оптимальных критериев назначения препарата.

Результаты. С учетом проанализированных данных по клинической эффективности и безопасности экспертами предложены рекомендации по применению препарата левелимаб на стационарном и догоспитальном этапах медицинской помощи при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, противовоспалительная терапия, ингибирование рецептора интерлейкина-6, левелимаб

Для цитирования: Чуланов В.П., Бакиров Б.А., Везикова Н.Н., Городин В.Н., Журавлева М.В., Загребнева А.И., Иванов И.Г., Ломакин Н.В., Лукина Г.В., Мойсова Д.А., Мутovina З.Ю. Опыт упреждающей терапии ингибиторами рецептора ИЛ-6 и перспективы ее применения в рамках эволюции COVID-19. Экспертный совет. Резолюция. Терапевтический архив. 2022;94(8):1028–1035. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201788

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Лукина Галина Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. научно-исследовательским отд. ревматологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», вед. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(916)675-96-02; e-mail: gvl3@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7958-5926

Чуланов Владимир Петрович – д-р мед. наук, проф., председатель Экспертного совета, зам. дир. по научной работе и инновационному развитию ФГБУ НМИЦ ФПИ, гл. внештат. специалист Минздрава России по инфекционным болезням. ORCID: 0000-0001-6303-9293

Бакиров Булат Ахатович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0002-3297-1608

Везикова Наталья Николаевна – д-р мед. наук, проф., гл. внештат. специалист по терапии (Республика Карелия), зав. каф. госпитальной терапии медицинского фак-та ФГБОУ ВО ПетрГУ. ORCID: 0000-0002-8901-3363

Городин Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., гл. внештат. специалист по инфекционным болезням Минздрава России в Южном Федеральном округе, зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии фак-та повышения квалификации и профессиональной подготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: 0000-0003-3062-7595

✉ Galina V. Lukina. E-mail: gvl3@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7958-5926

Vladimir P. Chulanov. ORCID: 0000-0001-6303-9293

Bulat A. Bakirov. ORCID: 0000-0002-3297-1608

Natalia N. Vezikova. ORCID: 0000-0002-8901-3363

Vladimir N. Gorodin. ORCID: 0000-0003-3062-7595

Experience of anticipatory therapy with IL-6 receptor inhibitors and perspectives for its use in the evolution of COVID-19

Vladimir P. Chulanov¹, Bulat A. Bakirov², Natalia N. Vezikova³, Vladimir N. Gorodin⁴, Marina V. Zhuravleva⁵, Alena I. Zagrebneva^{6,7}, Igor G. Ivanov^{8,9}, Nikita V. Lomakin^{10,11}, Galina V. Lukina^{12,13}, Diana L. Moysova⁴, Zinaida Iu. Mutovina^{6,11}

¹National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

³Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia;

⁴Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

⁵Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia;

⁶City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia;

⁷Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁸City Hospital of St. George the Great Martyr, Saint Petersburg, Russia;

⁹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

¹⁰Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

¹¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

¹²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

¹³Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

The Advisory Board chaired by the chief specialist in infectious diseases of the Ministry of Health of Russian Federation, Professor V.P. Chulanov was held on June 18, 2022 in Saint Petersburg.

Aim. The main purpose of the Board was following discussion:

- 1) the analysis of the real-world data of levilimab as an anticipatory therapy for COVID-19 in hospitalized patients;
- 2) the review of the experience and perspectives of levilimab as an anticipatory anti-inflammatory option for outpatient patients who meet defined clinical and laboratory criteria.

Results. The analyzed data on clinical efficacy and safety formed the basis of recommendations proposed by experts for the use of levilimab in the inpatient and outpatient medical care for COVID-19.

Keywords: COVID-19, anti-inflammatory therapy, interleukin-6 receptor inhibition, levilimab

For citation: Chulanov VP, Bakirov BA, Vezikova NN, Gorodin VN, Zhuravleva MV, Zagrebneva AI, Ivanov IG, Lomakin NV, Lukina GV, Moysova DL, Mutovina ZI. Experience of anticipatory therapy with IL-6 receptor inhibitors and perspectives for its use in the evolution of COVID-19. Expert Council. Resolution. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(8):1028–1035. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201788

Журавлева Марина Владимировна – д-р мед. наук, проф., гл. внештат. специалист – клинический фармаколог Департамента здравоохранения г. Москвы, зам. дир. центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП. ORCID: 0000-0002-9198-8661

Загребнева Алена Игоревна – канд. мед. наук, гл. внештат. специалист-ревматолог Департамента здравоохранения г. Москвы, зав. отд-нием ревматологии ГБУЗ «ГКБ №52», врач-ревматолог высшей категории, доц. каф. общей терапии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-3235-1425

Иванов Игорь Григорьевич – врач-кардиолог высшей квалификационной категории, зам. глав. врача по медицинской части, рук-ль Центра диагностики и лечения артериальной гипертензии и атеросклероза СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», ассист. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО СПбГУ. ORCID: 0000-0003-3040-4009

Ломакин Никита Валерьевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием неотложной кардиологии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой», гл. специалист-кардиолог УД Президента РФ, доц. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА. ORCID: 0000-0001-8830-7231

Мойсова Диана Леонидовна – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии фак-та повышения квалификации и профессиональной подготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: 0000-0003-3920-5997

Мутovina Зинаида Юрьевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием ревматологии ГБУЗ «ГКБ №52», доц. каф. общей терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО ЦГМА. ORCID: 0000-0001-5809-6015

Marina V. Zhuravleva. ORCID: 0000-0002-9198-8661

Alena I. Zagrebneva. ORCID: 0000-0002-3235-1425

Igor G. Ivanov. ORCID: 0000-0003-3040-4009

Nikita V. Lomakin. ORCID: 0000-0001-8830-7231

Diana L. Moysova. ORCID: 0000-0003-3920-5997

Zinaida Iu. Mutovina. ORCID: 0000-0001-5809-6015

Актуализация проблемы

Особенностью осложненного течения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 является патологическая гиперактивация иммунной системы с бесконтрольной выработкой провоспалительных цитокинов и развитием жизнеугрожающих последствий в виде острого респираторного дистресс-синдрома и диссеминированного внутрисосудистого свертывания, а также цитокин-опосредованного повреждения тканей и органов [1–3]. При этом интерлейкин (ИЛ)-6 является ключевым провоспалительным цитокином, реализующим свое действие классическим путем активации клеток, экспрессирующих мембранный рецептор ИЛ-6, а также оказывающим плейотропное влияние на большую часть клеток организма через растворимые рецепторы и транс-сигнальный путь [3]. Высокий уровень ИЛ-6 ассоциирован с более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции и выраженным повреждением органов и тканей, а также высокой вероятностью развития острого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса и наступления летального исхода [4, 5]. Ингибция рецептора ИЛ-6 рассматривается в качестве основной патогенетической терапевтической опции, продемонстрировавшей снижение 28–30-дневной смертности, риска перевода в реанимацию и потребности в инвазивных вариантах оксигенотерапии, а также сокращение продолжительности госпитализации [6–11].

Представителем класса ингибиторов рецептора ИЛ-6 является препарат левелимаб (Илсира®, АО «БИОСАД», Россия) – оригинальное рекомбинантное моноклональное антитело с пептидной последовательностью, максимально приближенной к IgG1 человека. Препарат зарегистрирован для терапии COVID-19 и ревматоидного артрита*. Особенностью молекулы левелимаба является глубокая модификация Fab и Fc фрагментов, которая нацелена на повышение аффинности к мишени, улучшение фармакокинетических параметров с удлинением периода полувыведения и снижение явлений цитотоксичности с улучшением переносимости терапии [12], что обусловило его клиническую эффективность и безопасность у пациентов с осложненным течением COVID-19 и ревматоидным артритом.

Опыт применения левелимаба в качестве патогенетической противовоспалительной терапии COVID-19 у госпитализированных пациентов

Эксперты рассмотрели результаты применения препарата левелимаб как в рамках клинической разработки, так и в условиях реальной клинической практики. В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании CORONA на популяции больных с тяжелым течением COVID-19, не требующих механической вентиляции легких [13], показано, что в 1,5 раза большее число пациентов достигают устойчивого клинического улучшения и выписываются из стационара к 14-му дню после однократного подкожного введения 324 мг левелимаба и в 3,3 раза снижается потребность в медицинской помощи в условиях реанимации по сравнению со стандартной терапией (СТ). Пациенты, исходно получившие левелимаб, в 3 раза реже требовали его дополнительного введения в открытом режиме в качестве «терапии спасения», что свидетельствует о лучшем кон-

троле клинических симптомов на фоне лечения левелимабом и большем клиническом эффекте при раннем введении препарата. Важно, что более раннее назначение левелимаба сопровождалось меньшим сроком госпитализации по сравнению с отсроченным его применением в качестве «терапии спасения»: $12,0 \pm 5,78$ сут vs $15,0 \pm 6,01$ сут ($p=0,0391$). В ходе исследования продемонстрирован благоприятный профиль безопасности препарата Илсира®. Повышения частоты значимых бактериальных инфекций не наблюдалось, а частота развития нежелательных лекарственных реакций при однократном и повторном введении левелимаба оказалась сопоставимой. Наиболее часто в качестве нежелательных реакций регистрировали повышение активности аспартат- и аланинаминотрансферазы преимущественно легкой и умеренной степени тяжести по СТСАЕ 5.0 (Common Toxicity Criteria for Adverse Events – Общие критерии токсичности для нежелательных явлений). Таким образом, раннее применение левелимаба в качестве упреждающей терапии может способствовать предотвращению развития цитокинового шторма и полиорганного поражения при COVID-19, а также сокращению длительности госпитализации и потребности в реанимационной поддержке, что позволит оптимизировать использование коечного фонда и улучшить прогнозы для пациентов с новой коронавирусной инфекцией. С учетом полученных клинических данных в июне 2020 г. левелимаб стал первым в Российской Федерации препаратом моноклональных антител, который получил регистрацию в качестве патогенетической терапии осложненного течения новой коронавирусной инфекции* и в дальнейшем был внесен в схемы терапии всех вариантов течения COVID-19 согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России [14].

Результаты, полученные в ходе клинического исследования, нашли подтверждение в реальной клинической практике, когда левелимаб использовали как с целью упреждения, так и для купирования цитокинового шторма при COVID-19. Экспертами продемонстрированы данные по клинической эффективности и безопасности подкожного и внутривенного применения левелимаба в лечении среднетяжелого и тяжелого течения новой коронавирусной инфекции [15, 16], в том числе у коморбидных пациентов. В проанализированных когортах успешно выписывались из стационара от 93,8 до 100% пациентов, получивших терапию левелимабом. Наилучшие результаты продемонстрированы у лиц с меньшим объемом поражения легких при раннем назначении препарата. Так, у пациентов со степенью поражения легких по результатам компьютерной томографии (КТ) 1–3, получивших лечение в первые 2 сут госпитализации, наблюдали снижение риска неблагоприятного исхода в виде перевода в реанимацию, и/или летального исхода, и/или поздней выписки из стационара более чем на 80% (отношение рисков 0,18; 95% доверительный интервал 0,04–0,73). Эксперты отметили отсутствие значимых нежелательных реакций при терапии новым ингибитором рецептора ИЛ-6. При этом упреждающее применение левелимаба без дополнительного назначения глюкокортикостероидов имело сопоставимую эффективность и лучший профиль безопасности по сравнению с комбинированной терапией. Это особенно актуально для пациентов с сопутствующей патологией, ограничивающей назначение глюкокортикостероидов.

*Инструкция по медицинскому применению препарата ИЛСИРА®. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3003f770-1557-4b3b-98bf-47f3a95eafeb&t=. Ссылка активна на 03.08.2022 [Инструкция по медицинскому применению препарата ИЛСИРА®. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3003f770-1557-4b3b-98bf-47f3a95eafeb&t=. Accessed: 03.08.2022 (in Russian)].

Эволюция SARS-CoV-2 и появление новых субвариантов вируса определяют особенности течения новой коронавирусной инфекции. В частности, при δ -варианте наблюдалось раннее развитие гипериммунной реакции и массивное поражение легких, что определило целесообразность иммуносупрессивного воздействия на ранних этапах болезни [17]. В то же время особенностью варианта омикрон (\omicron) явилась наивысшая степень контагиозности с большой долей (>90%) пациентов, требующих амбулаторного (догоспитального) лечения [18]. Значимая часть из этих пациентов имеют высокие риски осложненного течения COVID-19 ввиду наличия таких факторов, как старший возраст, ко- и мультиморбидность, отсутствие вакцинального иммунитета. Для таких больных важно предусмотреть своевременное купирование гипервоспаления в случае появления и нарастания соответствующих симптомов. При доминировании штамма омикрон (\omicron) наблюдались варианты клинического течения COVID-19, когда на первый план выходили внелегочные симптомы цитокинового поражения с последующим вовлечением легких. Таким образом, определяется потребность в назначении терапии антицитокиновыми препаратами, начиная с догоспитального этапа, у пациентов с признаками системного воспаления (торпидный характер лихорадки, повышение уровня С-реактивного белка – СРБ, тенденция к лимфопении) на фоне минимального объема или отсутствия поражения легких на КТ. Этот подход позволит более эффективно реализовать принцип упреждающей противовоспалительной терапии с улучшением исходов течения COVID-19.

Результаты применения упреждающей терапии левелимабом на догоспитальном этапе медицинской помощи

Формой выпуска препарата Илсира® является раствор для подкожного введения в преднаполненном шприце, что определяет возможность его применения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях и отражено в инструкции по медицинскому применению. Этот аспект обоснован технической простотой выполнения подкожной инъекции с помощью готовой лекарственной формы, а также благоприятным профилем безопасности препарата.

Экспертами ГБУЗ «ГКБ №52» (Москва) представлен опыт упреждающей терапии левелимабом амбулаторных пациентов со среднетяжелым или легким течением заболевания и высоким риском развития осложнений COVID-19 путем подкожного однократного введения препарата в дозе 162 мг на фоне СТ [19]. Критериями для назначения левелимаба стали положительный результат полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2, объем поражения легких степени КТ 1, уровень сатурации (SpO_2) не менее 96%, содержание СРБ от 3 до 9 норм (N), лихорадка $37,5^\circ C$ в течение 3 и более дней, абсолютное число лейкоцитов в диапазоне $3,5-9 \times 10^9/л$ и лимфоцитов – $>1,5 \times 10^9/л$. Сравнение осуществляли со СТ, включавшей пероральный антикоагулянт, парацетамол, фавипиравир и левофлоксацин, а также с барицитинибом на фоне СТ. Назначение исследуемой терапии происходило в среднем на 5-е сутки от начала заболевания. По итогам наблюдения на фоне лечения левелимабом наблюдался наименьший % пациентов, потребовавших госпитализации: 26% по сравнению с 28% на СТ и 38,85% – на барицитинибе. В группе получивших левелимаб пациентов отмечена наилучшая динамика изменения концентрации СРБ. На фоне таргетной терапии левелимабом по сравнению со СТ к 5-м суткам продемонстрировано статистически значимое

улучшение показателей коагулограммы (абсолютное число тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время) и снижение уровня фибриногена. Субъективное улучшение общего состояния до удовлетворительного уже к 3-му дню лечения отмечено значимо большей долей пациентов в группе левелимаба. Среди госпитализированных лиц, изначально получивших левелимаб в дополнение к СТ, частота перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии ($n=2$, 9,52%) и длительность пребывания в нем (4 дня) оказались существенно ниже по сравнению со значениями этих показателей как у пациентов в группе барицитиниба в сочетании со СТ [$n=7$, 15,56%; 5 дней (интерквартильный размах 3–6,5)], так и у больных, получивших только СТ [$n=7$, 15,56%; 5 дней (интерквартильный размах 3–6,5)]. Ни один из госпитализированных пациентов в группе левелимаба не потребовал перевода на искусственную вентиляцию легких, в то время как в группе барицитиниба таких пациентов оказалось 5,13%, а в группе СТ – 9,8%. На фоне лечения левелимабом отсутствовали летальные исходы, при этом среди получивших СТ их частота составила 9,8%, а при терапии барицитинибом – 4,17%. Также в ходе госпитализации потребность в кислородной поддержке была в 2,4 раза меньше у пациентов, получивших таргетную терапию левелимабом или барицитинибом (24,07%), по сравнению со СТ (58,18%). Кроме того, доля пациентов с поражением легких степени КТ 4 в группе СТ составила 8 (15,69%), в то время как в группах левелимаба и барицитиниба – 0 (0%) и 2 (4,65%) соответственно. Исследователями отмечен благоприятный профиль безопасности левелимаба как у пациентов, завершивших лечение на амбулаторном этапе, так и у лиц, потребовавших госпитализации. Таким образом, при включении левелимаба в схему терапии легкого и среднетяжелого течения COVID-19 у коморбидных пациентов на амбулаторном этапе продемонстрирован упреждающий противовоспалительный эффект и снижение вероятности прогрессии поражения легочной ткани на фоне оптимального профиля безопасности и удобства однократного режима дозирования. С учетом полученных данных назначение левелимаба в дополнение к СТ у пациентов с COVID-19 в догоспитальном сегменте характеризуется снижением затрат на 14 369 руб. на 1 пациента по сравнению с добавлением барицитиниба, который, согласно текущей версии Временных методических рекомендаций, предложен в качестве патогенетической терапии на догоспитальном этапе. Таким образом, экономия при выборе препарата левелимаб для лечения 100 пациентов составит 1,4 млн руб.

Экспертами также рассмотрен опыт ГБУ г. Москвы «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова» по применению левелимаба у пациентов с COVID-19 в ходе оказания скорой, в том числе скорой специализированной медицинской помощи, представленный на 21-м Всероссийском конгрессе «Скорая медицинская помощь – 2022» 09.06.2022 [20]. Препарат назначали в случае отказа от медицинской эвакуации пациента с COVID-19 при продолжительности заболевания до 10 сут или возобновления симптоматики после «светлого промежутка» на фоне поражения легких, соответствующего КТ 1–4, в сочетании с 2 или более признаками: лихорадка $>38^\circ C$ в течение 3 и более дней, снижение $SpO_2 \leq 95\%$ или изменение лабораторных показателей (при наличии данных) – повышение концентрации СРБ >3 N, снижение абсолютного числа лимфоцитов $<1,5 \times 10^9/л$ или лейкоцитов $<3,5 \times 10^9/л$. Перед назначением оценивали наличие противопоказаний и получали информированное согласие пациента на проведение лечения. Препарат вводили подкожно в дозе 324 мг при поражении

легких, соответствующем КТ 1–2, и в дозе 648 мг – у пациентов с КТ 3–4. В последующем осуществляли динамическое наблюдение специалистами скорой медицинской помощи (СМП) через 24–48 ч, а также наблюдение пациента на дому врачами территориальных поликлиник со взятием крови на 2 и 5-е сутки после введения препарата. При сохранении симптомов цитокинового шторма повторно предлагалась медицинская эвакуация, и в случае отказа определялись показания для повторного проведения терапии левелимабом: сохраняющаяся или возобновившаяся лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$, сохранение $\text{SpO}_2 \leq 95\%$, рост концентрации СРБ или сохранение ее на уровне ≥ 3 N. При наличии показаний осуществляли введение левелимаба в дозе 324 мг в сочетании с дексаметазоном (20 мг) внутривенно. Для проведения упреждающей противовоспалительной терапии организовали аналитический блок с целью мониторинга необходимости направления бригад СМП, а также создали запас генно-инженерных биологических препаратов на определенных подстанциях. Проведен анализ эффективности и безопасности упреждающей терапии левелимабом за период с декабря 2020 по декабрь 2021 г. у 514 пациентов по сравнению с контрольной группой из 1002 больных, имевших показания к его назначению, но отказавшихся от введения препарата. Подавляющее большинство пациентов обеих групп (97%) на момент введения левелимаба имели степень поражения легких КТ 1–2. В группе, получившей лечение левелимабом, констатирована меньшая длительность эпидемиологического случая (22,1 vs 25,9; $p < 0,001$), наблюдалась более выраженная положительная динамика снижения концентрации СРБ и ферритина, а также повышения абсолютного числа лимфоцитов. Кроме того, меньшее число пролеченных левелимабом пациентов нуждались в госпитализации (42,6% vs 57,3%; $p < 0,001$), в том числе повторной (1,83% vs 3,3%; $p < 0,01$), а также число койко-дней в группе левелимаба оказалось значительно меньше (10,44 vs 11,13; $p < 0,01$). Помимо этого отмечено статистически значимое снижение летальности в группе левелимаба в целом (4,5% vs 7,6%) и особенно – в группе возрастных пациентов > 60 лет (10,0% vs 13,8%; $p = 0,025$). В ходе лечения левелимабом не зафиксировано случаев нежелательных реакций или осложнений.

Таким образом, своевременное применение левелимаба в качестве упреждающей терапии COVID-19 на догоспитальном этапе, в том числе в рамках стационарозамещающих технологий (дневного стационара или стационара кратковременного пребывания), при оказании СМП, включая скорую специализированную медицинскую помощь, может способствовать повышению эффективности терапии с улучшением прогноза для пациентов, снижением летальности, сокращением длительности заболевания и потребности в госпитализации, а также позволит уменьшить организационную и финансовую нагрузку на систему здравоохранения с учетом

сокращения сроков госпитализации и числа пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания, требующих применения дорогостоящих медицинских технологий в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Выбор оптимального варианта зависит от особенностей организации медицинской помощи в конкретном регионе.

Решение Экспертного совета:

1. С учетом имеющихся данных по клинической эффективности и безопасности рекомендовать следующие варианты применения препарата левелимаб:
 - а) в рамках стационарного лечения у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 при развитии симптомов гипервоспаления с упреждающей целью или для купирования цитокинового шторма согласно действующей версии Временных методических рекомендаций;
 - б) на догоспитальном этапе в качестве упреждающей противовоспалительной терапии в дозе 162 или 324 мг подкожно у пациентов, имеющих соответственно легкое (при наличии факторов риска осложненного течения) или среднетяжелое течение COVID-19 с развитием симптомов системного воспалительного ответа. Введение левелимаба возможно на догоспитальном этапе, в том числе в рамках стационарозамещающих технологий (дневной стационар, стационар кратковременного пребывания), а также при оказании СМП, в том числе скорой специализированной медицинской помощи.
- При выборе оптимального варианта лечения необходимо учитывать особенности организации медицинской помощи в конкретном регионе.
2. В отношении пациентов с сопутствующими заболеваниями и легким течением COVID-19, при среднетяжелом течении заболевания, а также для лиц, отказавшихся от медицинской эвакуации в стационар, критериями назначения упреждающей терапии препаратом левелимаб на догоспитальном этапе рассматривать этиологически подтвержденную новую коронавирусную инфекцию при наличии 2 и более из следующих критериев:
 - изменения легких, начиная с КТ 0–1, негативная динамика КТ;
 - снижение $\text{SpO}_2 \leq 96\%$;
 - повышение температуры тела $\geq 37,5^\circ\text{C}$ в течение 3 и более дней или $\geq 38,0^\circ\text{C}$ в течение 1 сут и более;
 - СРБ выше нормы (> 15 мг/л);
 - лимфопения $\leq 2,0 \times 10^9$ /л;
 - лейкопения $\leq 4,0 \times 10^9$ /л.
3. Рекомендовать внести изменения в текст Временных методических рекомендаций согласно данным **табл. 1** и **табл. 2**.

Таблица 1. Клинико-лабораторные критерии назначения препарата левелимаб при оказании медицинской помощи на стационарном этапе

Table 1. Clinical and laboratory criteria for prescribing levilimab during inpatient medical care

Показатели	Стационарный этап оказания медицинской помощи		
	Тяжелое и крайне тяжелое течение	Среднетяжелое течение	Легкое течение при наличии факторов риска осложненного течения
	Левелимаб, 648 мг внутривенно однократно. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч	Левелимаб, 324 мг внутривенно однократно. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч	Левелимаб, 162 или 324* мг подкожно однократно. При недостаточном эффекте повторить введение подкожно/внутривенно через 24 ч

Таблица 1. Клинико-лабораторные критерии назначения препарата левилимаб при оказании медицинской помощи на стационарном этапе (Окончание)**Table 1. Clinical and laboratory criteria for prescribing levilimab during inpatient medical care (End)**

Показатели	Стационарный этап оказания медицинской помощи		
	Тяжелое и крайне тяжелое течение	Среднетяжелое течение	Легкое течение при наличии факторов риска осложненного течения
<i>Этиологически или клинически подтвержденный диагноз COVID-19 при наличии 3 и более из следующих критериев</i>			
Поражение легких на КТ	КТ 1–4, пневмония среднетяжелой или тяжелой степени по данным рентгенологического исследования	КТ 1–2, среднетяжелая пневмония по данным рентгенологического исследования	КТ 0–1, среднетяжелая пневмония по данным рентгенологического исследования
Снижение SpO ₂	≤93%, одышка в покое/ прогрессирующая одышка в течение 2–3 дней	94–95%, одышка при физической нагрузке	96% и выше, без одышки
СРБ	≥9 N или рост уровня СРБ в 3 раза на 3–5-й дни заболевания	6 N ≤ уровень СРБ < 9 N	3 N < уровень СРБ < 6 N
Температура тела	>38°C в течение 2–3 дней	≥38°C в течение >1 сут	37,5–37,9°C в течение 3 дней и более
Лимфопения	<1,0×10 ⁹ /л	1,0–1,5×10 ⁹ /л	1,5–2,0×10 ⁹ /л
Лейкопения	<3,0×10 ⁹ /л	3,0–3,5×10 ⁹ /л	3,6–4,0×10 ⁹ /л
Лактатдегидрогеназа сыворотки крови	≥1,5 N на 3–5-й дни	–	–
ИЛ-6**	>40 пг/мл	–	–
Ферритин***	≥2 N на 3–5-й дни	–	–

*В случае, если хотя бы один показатель имеет более значимое отклонение от нормы по сравнению с указанным, рассматривается более тяжелое течение.

**Доза левилимаба 324 мг является приоритетной в случае прогрессирования клинико-лабораторных отклонений и у пациентов с ожирением (индекс массы тела 30 кг/м² и более).

***Содержание ферритина и ИЛ-6 сыворотки крови определяется при доступности исследований.

Таблица 2. Клинико-лабораторные критерии назначения препарата левилимаб при оказании медицинской помощи на догоспитальном этапе**Table 2. Clinical and laboratory criteria for prescribing levilimab during outpatient medical care**

Показатели	Догоспитальный этап (в том числе в рамках стационарозамещающих технологий и при оказании СМП, в том числе скорой специализированной медицинской помощи)	
	Среднетяжелое течение	Легкое течение при наличии факторов риска осложненного течения
	Левилимаб, 324 мг подкожно однократно. При недостаточном эффекте повторить введение подкожно/внутривенно через 24–48 ч	Левилимаб, 162 или 324* мг подкожно однократно. При недостаточном эффекте повторить введение подкожно/внутривенно через 24–48 ч
<i>Этиологически или клинически подтвержденный диагноз COVID-19 при наличии 2 и более из нижеперечисленных симптомов</i>		
Поражение легких на КТ	КТ 1–2, среднетяжелая пневмония по данным рентгенологического исследования	КТ 0–1
Снижение SpO ₂	94–95%, одышка при физической нагрузке	96% и более, без одышки
СРБ	6 N ≤ уровень СРБ < 9 N	3 N < уровень СРБ < 6 N
Температура тела	≥38°C в течение более 1 сут	≥37,5°C в течение 3 дней и более
Лимфопения	1,0–1,5×10 ⁹ /л	1,5–2,0×10 ⁹ /л
Лейкопения	3,0–3,5×10 ⁹ /л	3,6–4,0×10 ⁹ /л

*Доза левилимаба 324 мг является приоритетной в случае прогрессирования клинико-лабораторных отклонений и у пациентов с ожирением (индекс массы тела 30 кг/м² и более).

4. Рекомендовать дополнить Приложения актуальной версии Временных методических рекомендаций указанием возможности догоспитального применения препарата левелимаб у пациентов со среднетяжелым и легким течением COVID-19 при высоком риске неблагоприятного течения инфекции в условиях оказания догоспитальной помощи, в том числе в рамках дневного стационара/стационара кратковременного пребывания, при оказании СМП, в том числе скорой специализированной медицинской помощи.
5. Предусмотреть возможность оплаты лечения левелимабом в системе обязательного медицинского страхования с разработкой тарифов для применения на догоспитальном этапе медицинской помощи.
6. Рассмотреть возможность включения препарата левелимаб в комплектацию лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания СМП.

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

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

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

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

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

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

Список сокращений

ИЛ – интерлейкин
 КТ – компьютерная томография
 СМП – скорая медицинская помощь

СРБ – С-реактивный белок
 СТ – стандартная терапия
 SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом (сатурация)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sun X, Wang T, Cai D, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:38-42. DOI:10.1016/j.cytogfr.2020.04.002
2. Kronbichler A, Effenberger M, Eisenhut M, et al. Seven recommendations to rescue the patients and reduce the mortality from COVID-19 infection: An immunological point of view. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102570. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102570
3. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813(5):878-88. DOI:10.1016/j.bbamcr.2011.01.034
4. Arulkumaran N, Snow TAC, Kulkarni A, et al. Influence of IL-6 levels on patient survival in COVID-19. *J Crit Care.* 2021;66:123-5. DOI:10.1016/j.jcrc.2021.08.013
5. Copaescu A, Smbert O, Gibson A, et al. The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(3):518-34.e1. DOI:10.1016/j.jaci.2020.07.001
6. Avni T, Leibovici L, Cohen I, et al. Tocilizumab in the treatment of COVID-19-a meta-analysis. *QJM.* 2021;114(8):577-86. DOI:10.1093/qjmed/hcab142
7. Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB. Interleukin-6 (IL-6) inhibitors as therapeutic agents for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health.* 2021;14(8):1001-9. DOI:10.1016/j.jiph.2021.06.004
8. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2021;326(6):499-518. DOI:10.1001/jama.2021.11330
9. Kyriakopoulos C, Ntritsos G, Gogali A, et al. Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2021;26(11):1027-40. DOI:10.1111/resp.14152
10. Vela D, Vela-Gaxha Z, Rexhepi M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab versus standard care/placebo in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(5):1955-63. DOI:10.1111/bcp.15124
11. Rubio-Rivas M, Forero CG, Mora-Luján JM, et al. Beneficial and harmful outcomes of tocilizumab in severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2021;41(11):884-906. DOI:10.1002/phar.2627
12. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Усачева Ю.В., и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(2):201-10 [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(2):201-10 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-201-210
13. Lomakin NV, Bakirov BA, Protsenko DN, et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res.* 2021;70(10-12):1233-46. DOI:10.1007/s00011-021-01507-5
14. Рекомендации для врачей по COVID-19. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19. Ссылка активна на 03.08.2022 [Rekomendatsii dlia vrachei po COVID-19. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19. Available at: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19. Accessed: 03.08.2022 (in Russian)].
15. Тавлуева Е.В., Иванов И.Г., Лыткина К.А., и др. Применение левелимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике. *Клиническая фармакология и терапия.* 2021;30(3):7-13 [Tavlueva EV, Ivanov IG, Lytkina KA, et al. Levilimab in patients with COVID-19 in real-life practice. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2021;30(3):7-13 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2021-3-31-37
16. Городин В.Н., Мойсова Д.Л., Зотов С.В., и др. Особенности упрждающей противовоспалительной терапии левелима-

- бом при COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2021;19(3):14-23 [Gorodin VN, Moiseva DL, Zotov SV, et al. Proactive anti-inflammatory therapy with levilimab for patients with COVID-19. *Infectious diseases*. 2021;19(3):14-23 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2021-3-14-23
17. Wang Y, Chen R, Hu F, et al. Transmission, viral kinetics and clinical characteristics of the emergent SARS-CoV-2 Delta VOC in Guangzhou, China. *EClinicalMedicine*. 2021;40:101129. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.101129
18. Письмо Минздрава России от 15 апреля 2022 г. №17-6/И/2-6047 «О направлении методических рекомендаций "Организация оказания медицинской помощи пациентам с симптомами ОРВИ, гриппа, новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и подозрением на нее в амбулаторных условиях, в том числе на дому, взрослому населению"». Режим доступа: <https://base.garant.ru/404708319/>. Ссылка активна на 03.08.2022 [Pis'mo Minzdrava Rossii ot 15 apreliia 2022 g. No. 17-6/I/2-6047 «O napravlenii metodicheskikh rekomendatsii "Organizatsiia okazaniia meditsinskoi pomoshchi patsientam s simptomami ORVI, gripa, novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19) i podozreniem na nee v ambulatornykh usloviakh, v tom chisle na domu, vzrosloму naseleniiu"». Available at: <https://base.garant.ru/404708319/>. Accessed: 03.08.2022 (in Russian)].
19. Хрипун А.И., Старшинин А.В., Антипова Ю.О., и др. Опыт применения левилимаба и барицитиниба в терапии COVID-19 легкого течения на амбулаторном этапе. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):668-74 [Khripun AI, Starshinin AV, Antipova YO, et al. Levilimab and baricitinib prescribing experience in outpatient COVID-19 patients' treatment. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(5):668-74 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.05.201676
20. 21-й Всероссийский конгресс – Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Скорая медицинская помощь – 2022». Режим доступа: <https://www.medum.org/events/smp-2022.html>. Ссылка активна на 03.08.2022 [21-i Vserossiiskii kongress – Vserossiiskaia nauchno-prakticheskaia konferentsiia s mezhdunarodnym uchastiem «Skoraia meditsinskaiia pomoshch' – 2022». Available at: <https://www.medum.org/events/smp-2022.html>. Accessed: 03.08.2022 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию/The article received: 20.07.2022



OMNIDOCTOR.RU

Врачи в опере. Фабула концерта к 100-летию Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

К.А. Пашков^{✉1,2}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва, Россия

Аннотация

На основе критического анализа источников автор раскрывает роль врачей в оперных постановках, балете и искусстве в целом. По оперным либретто и режиссерским постановкам делаются выводы о характерных проблемах здоровья людей, применяемых методах лечения, социальном статусе врачей. Примерно в 10% из 400 исполняемых в наши дни оперных и балетных спектаклей имеются персонажи-врачи, образы которых существенно отличаются друг от друга в зависимости от времени создания произведения или отражаемой в сюжете эпохи.

Ключевые слова: врачи в опере, врачи в балете, врачи в искусстве, история медицины

Для цитирования: Пашков К.А. Врачи в опере. Фабула концерта к 100-летию Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. Терапевтический архив. 2022;94(8):1036–1041. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201779

HISTORY OF MEDICINE

Fabulus of the concert for the 100th anniversary of Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Konstantin A. Pashkov^{✉1,2}

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

Abstract

On the basis of critical analysis of sources the author reveals the role of doctors in opera productions, ballet and art in general. Looking through opera librettos and director's productions the author makes conclusions about characteristic human health problems, treatment methods used and the social status of doctors. About 10 percent of the four hundred opera and ballet productions performed today include doctor characters. These characters differ significantly from each other, depending on the time of creation of the work or the era reflected in the plot.

Keywords: doctors in opera, doctors in ballet, doctors in art, history of medicine

For citation: Pashkov KA. Fabulus of the concert for the 100th anniversary of Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(8):1036–1041. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201779

Введение

Врачи – очень талантливые люди! Понимание процессов жизни и смерти, острое осознание конечности бытия обуславливают богатство и глубину их натуры. Огромная ментальная и эмоциональная нагрузка, постоянное чувство ответственности за здоровье, а порой и жизнь человека воспитывают в них решимость, твердость в действиях. Среди медиков немало тех, кто остался в истории не только как врачеватель, но и сделал себе мировое имя как композитор, писатель, поэт или ученый. Во многом этому способствовали медицинские знания в сочетании с высокими нравственными началами.

Тема медицины и искусства – двух эпохальных направлений мировой культуры – давно вдохновляет историков медицины. Ряд исследований посвящен анализу живописи. Таковы, например, работы Алана и Марсии Эмери «Медицина в искусстве» в 2 т. (М.: Центр развития межсекторальных программ, 2009 г.) с замечательным переводом и комментариями, а также под редакцией проф. Т. Сорокиной; Хорди Виге и Мелиссы Рикеттс «Медицина в искусстве: от античности до наших дней» (М.: МЕДпресс-информ, 2009 г.); К.А. Пашкова,

Е.Е. Бергер, Г.Г. Слышкина и др. «История медицины в музейных коллекциях» в 2 ч. (М.: Магистраль, 2018 г.).

Московский государственный медико-стоматологический университет (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова начал развитие искусствоведческого направления в 2014 г., и в свет вышла книга акад. РАН, проф. О.О. Янушевича и соавт. «Зубы. Сб. литературных произведений русских и зарубежных авторов на тему стоматологии» [1], включающая выдержки из известных литературных произведений на данную тему как отечественных, так и зарубежных авторов. Многие из них хорошо знакомы широкой публике. Напомним имена наиболее известных российских литераторов из этой блестящей плеяды.

Писатели в медицине

Писателем и драматургом, величайшим мастером короткого рассказа, любимейшим автором миллионов читателей является Антон Павлович Чехов (1860–1904), выпускник медицинского факультета Московского университета. Не знаем, что бы нам рассказал о своем сокурснике Илья Матвеевич Коварский (1856–1955), основавший первую московскую зубо-врачебную школу [2], однако

Информация об авторе / Information about the author

✉ Пашков Константин Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. истории медицины ФГБОУ ВО МГМСУ, гл. науч. сотр. ФГБНУ «ННИИОЗ им. Н.А. Семашко». E-mail: 7246954@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9155-4006

✉ Konstantin A. Pashkov. E-mail: 7246954@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9155-4006

известно, что еще в пору студенчества Чехов сотрудничал с литературными журналами, что и определило его дальнейший жизненный путь. «Медицина – моя законная жена, а литература – любовница. Когда надоедает одна, я ночую у другой. Это хотя и беспорядочно, но зато не так скучно, да и к тому же от моего вероломства обе решительно ничего не теряют. Не будь у меня медицины, то я свой досуг и свои мысли едва ли отдавал литературе», – признавался Антон Чехов в письме к издателю Алексею Суворину, опубликованном в книге А.А. Измайлова «Чехов» (1916 г.).

Чехов любил и уважал русских врачей, сделал их героями многих своих произведений, потому что не понаслышке знал цену их профессиональным усилиям. Ему принадлежат и такие прекрасные строки: «Профессия врача – это подвиг. Она требует самоотречения, чистоты души и чистоты помыслов. Надо быть ясным умственно, чистым нравственно и опрятным физически».

Владимир Иванович Даль (1801–1872) – крупный русский ученый-лексикограф, литератор, почетный член Императорской академии наук, основатель русской научной диалектологии. Наиболее известен как автор «Толкового словаря живого великорусского языка». С 18 лет, еще во время службы на флоте, он записывал малознакомые слова и их значение, а в целом на составление словаря у Даля ушло 53 года. Однако мало кто знает о том, что он был военным врачом. Будучи одним из лучших студентов, еще в годы учебы преуспевал в хирургии. Сдав экзамены, досрочно отправился на флот. Как говорил Н.И. Пирогов: «Даль переседлал из моряков в лекари». Был участником Русско-турецкой войны 1828–1829 гг., польской кампании 1831 г. Затем практиковал в военно-сухопутном госпитале Петербурга. «Солнце русской поэзии» Александр Пушкин умер на руках у Владимира Даля [3].

Писатель Викентий Викентьевич Вересаев (настоящая фамилия Смидович; 1867–1945) родился в семье врача, окончил медицинский факультет Дерптского университета [4] и имел постоянную врачебную практику. Как врач участвовал в нескольких войнах (Русско-японская, Первая мировая), однако читающей публике он больше известен как автор книги «Записки врача» и переводчик античных текстов «Илиады» и «Одиссеи» Гомера. В автобиографии В.В. Вересаев писал: «Моею мечтою было стать писателем, а для этого представлялось необходимым знание биологической стороны человека, его физиологии и патологии; кроме того, специальность врача давала возможность близко сходить с людьми самых разнообразных слоев и укладов». Какое глубокое высказывание, и насколько актуально оно звучит! Разве эти слова не являются доказательством приоритета фундаментального знания при выборе будущего? Как близки они к пониманию сущности врача и человека! И как далеко от их значения нас увели реалии XXI в.

Михаил Афанасьевич Булгаков (1891–1940) – врач, выдающийся писатель, драматург, театральный деятель. В Первую мировую войну попал на фронт, где служил в прифронтовых госпиталях в городах Каменец-Подольск, Черновцы, Киев. Прямо с фронта его направили в Смоленскую губернию заведовать больницей. Булгаков принимал по 50 больных в день. Об этом периоде жизни он позже написал автобиографический цикл «Записки юного врача». В 1918 г. возвратился в Киев, а еще через год оставил медицину, чтобы стать писателем. Но оставил ли? «Медицина, история ее? Заблуждения ее? История ее ошибок», – произнес он незадолго до смерти [5, 6].

Медицина и музыка

Тема, которой мы коснулись, необъятна. И чем глубже погружаешься в нее, тем отчетливее убеждаешься в том, что

врачи действительно очень талантливы! Трудно даже предположить, как бы обогатилось мировое искусство, если бы австрийский хирург Теодор Бильрот (1829–1894) все-таки стал музыкантом. Ведь он ни о чем другом, кроме музыки, и не помышлял. Обладал незаурядными музыкальными способностями пианиста, написал в юные годы фортепианный концерт, несколько камерных произведений и, даже будучи студентом Геттингенского университета, блестяще аккомпанировал на концерте знаменитой шведской певицы Женни Линд. Уже став известным врачом, часами играл Баха.

Буквально не расставался с виолончелью знаменитый врач Сергей Петрович Боткин (1832–1889). Это была не просто страсть к музыке. О своем увлечении он говорил так: «Это моя освежающая ванна», средство для «мозговой энергии». До 50 лет С.П. Боткин трижды в неделю брал уроки музыки, причем часто репетировал прямо в клинике. Литературно-художественные вечера (салоны), проводившиеся в доме его отца, стали традицией и для сына. В гостях на «боткинских субботках» перебивал весь медицинский и научный петербургский свет: Д.И. Менделеев, М.Е. Салтыков-Щедрин, А.Г. Рубинштейн, И.М. Сеченов, Н.А. Белоголовый, В.Л. Грубер, Н.М. Якубович и многие другие [7, 8].

XX в. также богат на знаменитостей, снявших белый халат ради занятия искусством, литературой. Особенно сейчас, когда мир захвачен новостями о «чуме XXI в.», все более органично и оправданно выглядит присутствие медиков не только в нашей повседневной жизни, но и на сцене – такое же порой безмолвное, но наполненное драматизмом и тягой человека к жизни!

Медицина в опере

«Медицина и опера» – междисциплинарный проект, который стартовал в 2012 г. в Риге, в Музее медицины им. Пауля Страдыня [9]. Автор проекта – д-р мед. наук, проф. Юрис Салакс, идейный вдохновитель – Андрейс Жагарс (1958–2019) – театральный деятель, руководитель Латвийской национальной оперы (1996–2013). Старт проекту дала лекция известного итальянского исследователя оперы Карло Менарди. Его выступление в музее на тему «Медицина в итальянских операх» вызвала неподдельный интерес публики. В России в 2016 г. тема была продолжена на Съезде Российского общества историков медицины концертом мастеров оперного искусства.

«Опера» в переводе с лат. означает «труд». Синтез музыки, стихов и сценического действия невозможен без главной темы, идеи. За 3 столетия существования этого особого жанра искусства оперные постановки отразили многие аспекты жизни общества различных эпох. В опере историки медицины черпают не только вдохновение, но и порой определенные исторические детали. По оперным либретто и режиссерским постановкам можно судить о характерных проблемах здоровья людей, применяемых методах лечения, социальном статусе врачей. Примерно в 10% из 400 исполняемых в наши дни опер присутствуют персонажи-врачи, образы которых существенно отличаются друг от друга в зависимости от времени создания произведения или отражаемой в сюжете эпохи. А образы некоторых врачей на сцене Государственного академического Большого театра России (далее – Большой театр) созданы с такой выразительностью и документальной точностью, что по ним можно изучать историю медицинского костюма.

Без преувеличения можно сказать, что из врачей самый яркий след в музыке оставил профессор Медико-хирургической академии, выдающийся ученый-химик, один из организаторов и педагогов Женских врачебных курсов

в Санкт-Петербурге Александр Порфирьевич Бородин (1833–1887). Он сделал немало открытий в области органической химии, однако мировую славу ему принесли именно занятия музыкой. А.П. Бородин – великий русский композитор, вершина музыкального творчества которого – опера «Князь Игорь». «Половецкие пляски» стали визитной карточкой русской оперной сцены.

Классические оперы XVIII в. основывались главным образом на мифологических сюжетах, в которых действовали боги, античные или библейские герои. Однако уже на исходе XVIII столетия, в начале романтического периода, в операх появляются роли третьего плана (главным образом комические персонажи) – шарлатаны, цирюльники, странствующие врачи, псевдоцелители.

В опере Вольфганга Амадея Моцарта (1756–1791) «Так поступают все женщины, или Школа влюбленных» («*Così fan tutte*»)¹ камеристка Деспина (сопрано), переодевшись врачом, якобы оживляет двух молодых офицеров, «принявших яд», чтобы завоевать сердца ее молодых хозяек – сестер Фьордилиджи и Дорабеллы.

Еще один яркий образ – доктор Бартоло (бас) из Севильи в опере Моцарта «Свадьба Фигаро» («*Le nozze di Figaro ossia la folle giornata*»)² – становится живейшим участником настоящей любовной интриги. Ключница графа Альмавивы Марцелина давно имеет виды на Фигаро, да еще и получила от него письменное обещание жениться, если он не вернет ей долг, но Фигаро выбрал в невесты Сюзанну, и надо срочно расстроить их свадьбу. Желая получить поддержку, Марцелина показывает расписку своему давнему возлюбленному доктору Бартоло. В своей арии «Час отомщения» («*La vendetta*») тот клянется помочь ей отомстить Фигаро.

Доктор Бартоло (бас-буфф) – важное действующее лицо и в опере «Севильский цирюльник» Джоаккино Россини (1792–1868) с красивейшей арией «Я недаром доктор зоркий» («*A un dottor della mia sorte*»). Здесь следует отдельно сказать о французском драматурге Пьере Бомарше (1732–1799). Обе оперы написаны на сюжеты его пьес «Севильский цирюльник» (1775) и «Безумный день, или Женитьба Фигаро» (1784). Именно эти комедии сделали Бомарше самым любимым писателем Франции того времени. «Женитьба Фигаро» выдержала 100 представлений подряд! Наполеон говорил о ней как о «революции в действии» [10].

В опере «Любовный напиток» («*L'elisir d'amore*»)³ итальянца Гаэтано Доницетти (1797–1848), написанной на основе одноименного водевиля Эжена Скриба, в деревне появляется странствующий лекарь Дулькамара. Он предлагает всем желающим «чудодейственные бальзамы», и торговля идет полным ходом. К нему обращается деревенский парень Неморино, безответно влюбленный в местную красавицу Адину. Не растерявшись, Дулькамара вручает влюбленному бутылку обыкновенного вина, предупредив, что подействует «волшебный эликсир» только через сутки.

Одна из самых ярких сцен оперы – это та, в которой нетерпеливый Неморино, опустошив бутылку с «любовным напитком», разумеется, осмелел и признался в любви к Адине. Публика с восторгом встретила и прекрасную музыку, и комизм ситуации, и скрытую мораль об излишнем доверии лекарям-самозванцам.

Некоторые персонажи опер XIX в. представляют собой прототип современного семейного врача. Например, в «Сказках Гофмана» («*Les contes d'Hoffmann*»)⁴ Жака Оффенбаха (1819–1880) доктор Миракль (бас-баритон) лечит Антонию, страдающую, вероятно, врожденным пороком сердца. Джузеппе Верди (1813–1901) в «Травиате» («*La traviata*», от итал. «падшая», «заблудшая»)⁵ отводит особую роль доктору Гренвиллю (бас), лечащему главную героиню Виолетту от туберкулеза. Парижанка Мими в опере «Богема» («*La bohème*»)⁶ Джакомо Пуччини (1858–1924) неизлечимо больна чахоткой (устаревшее название туберкулеза) и умирает на руках возлюбленного. От туберкулеза также погибает и Манон Леско – героиня одноименной оперы⁷ французского композитора Жюль Массне (1842–1912). Опера шла с большим успехом. Однако это не помешало Джакомо Пуччини заказать обновленное либретто, в создании которого приняли участие Руджеро Леонкавалло, Луиджи Иллики и Джузеппе Джакоза, и явить миру свою «Манон Леско» («*Manon Lescaut*»)⁸. «Массне воспринимает этот сюжет как француз – с пудрой и менюэтами, я же как итальянец – с отчаянием и страстью», – говорил Пуччини. Отметим, что речь о туберкулезе идет как минимум в 3 популярнейших операх. И это совсем не случайно. Чахотка в аристократических кругах считалась благородной и романтической болезнью. Бледность и задумчивость больной девушки, лихорадочный (чахоточный) румянец и блеск в глазах от многомесячной температуры – этим симптомам подражали, припудривая лицо и нанося макияж в 1882 г. палочки Коха было еще далеко, представления о причинах недуга оставались весьма туманными. Да и каменное жилищное строительство, сырость, плохо протапливаемые помещения, скученность, недостаточные знания о гигиене жилища создавали идеальные условия для возникновения и распространения заболевания. К тому же больных никто не изолировал, они выходили в свет и увеличивали круг заболевших [11].

В сюжетах опер того времени врачи представлены как весьма уважаемые в обществе люди.

В опере «Русалка» («*Rusalka*»)⁹ Антонина Дворжака (1841–1904) на сцене царствует доктор Ежибаба (сопрано) – ведьма, знахарка и колдунья. Ее образ наиболее полно раскрыт в постановке Большого театра 2019 г. (редакция Айнарса Рубикиса и Тимофея Кулябина)¹⁰, где в 3-м действии в больничной палате под капельницами лежит впавшая в кому Русалка [12].

Настоящие шекспировские страсти кипят в опере Николая Андреевича Римского-Корсакова (1844–1908) «Царская невеста»¹¹. Любовь, страсть, ревность, зависть и как

¹ Годы создания – 1789–1790, первая постановка – 26 января 1790 г.

² Год создания – 1786, первая постановка – 1 мая 1786 г.

³ Первая постановка – 12 мая 1832 г.

⁴ Год создания – 1873, первая постановка – 10 февраля 1881 г.

⁵ Год создания – 1853, первая постановка – 6 мая 1854 г.

⁶ Год создания – 1896, первая постановка – 1 февраля 1896 г.

⁷ Год создания – 1883, первая постановка – 19 января 1884 г.

⁸ Год создания – 1890, первая постановка – 1 февраля 1893 г.

⁹ Год создания – 1900, первая постановка – 31 марта 1901 г.

¹⁰ Премьера состоялась 6 марта 2019 г.

¹¹ Год создания – 1898, первая постановка – 22 октября 1899 г.

результат - преступление... Трагичная история мрачной эпохи Ивана Грозного никого не оставляет равнодушным. Елисей Бомелий (тенор) - царский лекарь, авантюрист из Вестфалии Элизеус Бомелиус, занимавшийся при дворе Ивана Грозного астрологией и магией. В летописях он упоминается как «злой еретик», «лютый волхв». Официально числился придворным лекарем. Н.М. Карамзин писал: «Злобный клеветник Бомелий составлял губительное зелье с таким адским искусством, что отравляемый издыхал в назначенную тираном минуту» [13].

Петр Ильич Чайковский (1840-1893) в своей любимейшей опере «Иоланта»¹² дарит нам образ мавританского врача Эбн-Хакиа (баритон). «Я напишу такую оперу, что все будут плакать», - писал П.И. Чайковский, работая над этим произведением. Что, собственно, и происходит на лучших сценах мира уже более века при исполнении «Иоланты» [14].

В произведениях XX в. врач часто изображается не только как клиницист, но и как ученый, исследователь. Одной из наиболее характерных в этом смысле является экспрессионистская опера австрийского композитора Альбана Берга (1885-1935) «Воццек» («Wozzeck»)¹³, где мы видим врача (бас), проводящего медицинские эксперименты и наблюдения. Действие оперы происходит в 1836 г. Воццек - бесправный и бедный солдат, единственной отрадой которого является друг Марии и их маленький сын. Бесчувственный тупой капитан, у которого Воццек служит денщиком, упрекает его за внебрачного ребенка. Не в силах противостоять угрызням совести, приступам ревности, Воццек поддается отчаянию, балансирует на грани безумия. Врач, заинтересованный его случаем, предлагает ему деньги за участие в исследованиях. Однако страшные галлюцинации, утрата душевного здоровья приводят несчастного героя к жизненной катастрофе...

Опера Сергея Сергеевича Прокофьева (1891-1953) «Повесть о настоящем человеке»¹⁴ по мотивам одноименного произведения Бориса Полевого о летчике-истребителе Алексее Маресьеве выдвигает врачей на первый план. Здесь мы видим медицинский персонал (врача, медсестру, обучающую летчика танцевать на протезах), больничную палату, операционную и разлетевшиеся на цитаты «реплики» оперных персонажей: «Что делают у ног моих люди в белых халатах? В страшных марлевых масках?», «Резать немедленно! Надо резать! Иначе погибнешь!» и др. Премьера в новой редакции (после разгромного закрытого показа в Ленинградском театре оперы и балета, ныне Мариинский театр) состоялась в Большом театре уже после смерти композитора, в 1960 г.

Героем современной оперы стал известный врач-филантроп, доктор Федор Петрович Гааз (1780-1853). Изменившему систему тюремной медицины в России и спасшему сотни людей в застенках тюрем доктору Гаазу посвящено немало книг. Спектакль «Доктор Гааз»¹⁵ композитора Алексея Сергунина на либретто Людмилы Улицкой - единственная в своем роде опера-альбом о жизни «святого доктора». «Одиннадцать эпизодов оперы по силе воздействия на публику напоминают контрастный душ», - пишет в анонсе спектакля на своем сайте Московский музыкальный театр «Геликон-опера».

¹²Год создания - 1891, первая постановка - 6 декабря 1892 г.

¹³Годы создания - 1914-1922, первая постановка - 14 декабря 1925 г.

¹⁴Год создания - 1948, первая постановка - 3 декабря 1948 г.

¹⁵Премьера состоялась 16 апреля 2016 г.

¹⁶Премьера состоялась 9 апреля 1857 г.

¹⁷Премьера состоялась в 1965 г.

¹⁸Год создания - 1943, премьера состоялась в 1956 г.

¹⁹Премьера состоялась 1 декабря 2021 г. на сцене Большого театра.

Медицина в оперетте

Вероятно, было бы неправильным обидеть невниманием оперетту. «Доктор Миракль»¹⁶ («Le Docteur Miracle») написан Жоржем Бизе (1838-1875) в 18 лет. Театру Буфф в Париже, который возглавлял в то время «король оперетты» Жак Оффенбах, нужно было расширить репертуар. Объявили конкурс на музыку к либретто известных тогда драматургов Леона Баттю и Людовика Галеви. Победителя ждала постановка на прославленной сцене и денежный приз. Из 78 заявленных кандидатов победу одержал Бизе. Сюжет незатейлив: дочь подесты Падуи (глава администрации - прим. авт.) Лауретта влюблена в молодого офицера Сильвио, но ее отец на дух не переносит военных. Тогда Сильвио переодевается крестьянином и под именем Паскена нанимается слугой в их дом. Паскен готовит для отца омлет, а после обеда заявляет, что омлет был отравлен. Отец зовет врача. Приходит доктор Миракль (снова переодевшийся Сильвио), который его «исцеляет» в обмен на руку дочери [15]. Оперетта обошла лучшие театральные сцены мира, а в Россию добралась лишь в 2014 г. Премьера состоялась в Тольятти, на фестивале «Классика OPENFEST-2014».

В другой оперетте - мюзикле Георгия Цабадзе (1924-1986) «Мой безумный брат»¹⁷ - мы встречаем доктора Томсона: тюремного врача, который осматривает душевнобольных. Первое представление состоялось в Волгограде.

В этом искрометном и веселом жанре особняком стоит оперетта Артемия Айвазяна (1902-1975) «Восточный дантист»¹⁸ по одноименной комедии классика армянской литературы Акопа Пароняна. Дантист, женившись из корыстных соображений, постоянно попадает в смешные и нелепые ситуации из-за своих любовных походов [16]. Музыка А. Айвазяна - легкая, с ярко выраженным восточным колоритом. Помимо того, что здесь дантист - главный герой, декорации, тексты, арии - все пропитано медицинской, а точнее - стоматологией.

Медицина в балете

Классический балет тоже не остался в стороне от медицины. Сегодня в Большом театре «Иоланту» П.И. Чайковского начинают с симфонической сюиты из балета «Щелкунчик». Одноактная опера не занимала полного театрального вечера. При первой постановке возникла необходимость дополнения ее другими произведениями. Сам композитор планировал (и так произошло на премьере оперы) соединить «Иоланту» с двухактным балетом «Щелкунчик», созданным по мотивам сказки Эрнста Гофмана (1776-1822). Тем самым театральные вечера становились трехактными, а также сохранялось традиционное соединение пения и танца. Согласно либретто балета в сочельник Фриц и Марии - дети советника медицины Штальбаума - получают от родителей подарки: кукол, игрушечных гусар, деревянного коня, а также игрушку Щелкунчик, которая умеет «разгрызать» твердые орехи... Так благодаря Гофману в одном балете соединились и уважаемый доктор, и аллегорический зубо-врачеватель.

В балете «Мастер и Маргарита»¹⁹ по одноименному роману М.А. Булгакова на музыку Альфреда Шнитке и Милко

Лазара врач-психиатр Стравинский принимает в клинике Ивана Бездомного, сведенного с ума. И если бы только его одного...

В балете Сергея Прокофьева «Ромео и Джульетта» обедневший аптекарь, к которому Ромео приходит за ядом, отлично знает, что идет на преступление, но не в силах терпеть собственную бедность.

В балете «Анна Каренина»²⁰ на музыку Альфреда Шнитке автор либретто Джон Ноймайер вывел 4 акушеров, которые помогают рождению дочери Анны от Вронского. Здесь и родовые муки, и страсть, и любовь!

Ведьмам тоже нашлось место в балете, да какое! К примеру, Мэдж в «Сильфиде»²¹ Германа Левенскольда (1815–1870), несомненно, представляет собой самый загадочный персонаж. В многочисленных постановках ее образ решен по-разному: от старухи до эффектной рыжеволосой красавицы. В либретто Адольфа Нурри и Филиппо Тальони 1832 г. Мэдж значится как «вещунья и гадалка...» [17]. А разве не от так называемых вещуний, ведьм (от слова «ведать», «знать») происходит народная медицина древнего мира и всех последующих эпох?

Заключение

Изучение музыкальных шедевров, взаимосвязи искусства и медицины сквозь призму гениальных творений, отражающих сущность человеческого бытия, необходимо сегодня молодому поколению любого образовательного уровня. Разнообразие междотраслевых знаний, развитие

художественного вкуса способствуют открытию порой скрытых талантов и направлений в искусстве и профессиональной деятельности. По мысли Аристотеля: «Музыка способна оказывать известное волнение на этическую сторону души; и раз музыка обладает такими свойствами, то, очевидно, она должна быть включена в число предметов воспитания молодежи». МГМСУ им. А.И. Евдокимова раскрывает это направление, создавая для будущих врачей возможности художественного воспитания и умения ценить и наслаждаться творениями великих мастеров. Концерт «Врачи в опере» станет не только гимном старейшему вузу России, но и настоящим просветительским проектом.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

Список сокращений

МГМСУ – Московский государственный медико-стоматологический университет

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Янушевич О.О., Пашков К.А., Бергер Е.Е., Турская М.С. Зубы. Сборник литературных произведений русских и зарубежных авторов на тему стоматологии. М.: МГМСУ, 2016 [Janushevich OO, Pashkov KA, Berger EE, Turskaia MS. Zuby. Sbornik literaturnykh proizvedenii russkikh i zarubezhnykh avtorov na temu stomatologii. Moscow: MGMSU, 2016 (in Russian)].
2. Жмака А.Г., Пашков К.А. Становление отечественной стоматологии как самостоятельной научной и практической дисциплины: роль зубоучебных школ. *Альманах РОИМ.* 2022;6:5-12 [Zhmake AG, Pashkov KA. Stanovlenie otechestvennoi stomatologii kak samostoiatel'noi nauchnoi i prakticheskoi distsipliny: rol' zubovrachebnykh shkol. *Al'manakh ROIM.* 2022;6:5-12 (in Russian)].
3. Пушкин и его современники: мат-лы и исследования. Повременное изд. Комиссии для изд. сочинений Пушкина при Отделении рус. яз. и словесности Имп. акад. наук. Санкт-Петербург: Типография Императорской Академии наук, 1916. Вып. 25/27 [Pushkin i ego sovremenniki: mat-ly i issledovaniia. Povremennoe izd. Komissii dlia izd. sochinenii Pushkina pri Otdelenii rus. iaz. i slovesnosti Imp. akad. nauk. Saint Petersburg: Tipografiia Imperatorskoi Akademii nauk, 1916. Vyp. 25/27 (in Russian)].
4. Гурьева Т.Н. Новый литературный словарь. Ростов н/Д: Феникс, 2009 [Gur'eva TN. Novyi literaturnyi slovar'. Rostov-on-Don: Feniks, 2009 (in Russian)].
5. Вохидова Ш.Ш., Сигаило О.Л., Яшина В.С. Медицинские сюжеты в произведениях М.А. Булгакова (к 125-летию со дня рождения М.А. Булгакова). *Бюллетень медицинских Интернет-конференций.* 2016;6(5):497 [Vokhidova ShSh, Sigaiilo OL, Iashina VS. Meditsinskie sjuzhety v proizvedeniakh M.A. Bulgakova (k 125-letiiu so dnia rozhdeniia M.A. Bulgakova). *Bulletin of Medical Internet conferences.* 2016;6(5):497 (in Russian)].
6. Каган-Пonomарев М.Я. Литераторы-врачи. М.: Институт компьютерных исследований, 2014 [Kagan-Ponomarev MA. Literatory-vrachi. Moscow: Institut komp'iuternykh issledovani, 2014 (in Russian)].
7. Дворецкий Л.И. Музыка и медицина. Размышления о врачах и музыкантах. М.: МЕДпресс-информ, 2002 [Dvoretiskii LI. Muzyka i meditsina. Razmysleniia o vrachakh i muzykantakh. Moscow: MEDpress-inform, 2002 (in Russian)].
8. Микиртичан Г.Л. Врачи и музыка. *Церковь и медицина.* 2016;2:123-35. Режим доступа: <http://mag.opvspb.ru/publications/istoricheskie-materialy/118/>. Ссылка активна на 06.08.2022 [Mikirtichan GL. Vrachy i muzyka. *Church and Medicine.* 2016;2:123-35. Available at: <http://mag.opvspb.ru/publications/istoricheskie-materialy/118/>. Accessed: 06.08.2022 (in Russian)].
9. Салакс Ю., Калсерис М. Медицина и опера. Врачи в оперных постановках. Режим доступа: https://historymed.ru/encyclopedia/news/index.php?ELEMENT_ID=1890. Ссылка активна на 06.08.2022 [Salaks Iu, Kalseris M. Meditsina i opera. Vrachy v opernykh postanovkakh. Available at: https://historymed.ru/encyclopedia/news/index.php?ELEMENT_ID=1890. Accessed: 06.08.2022 (in Russian)].
10. Бомарше П.-О. Трилогия. М.–Л.: Academia, 1934 [Bomarshe P-O. Trilogiia. Moscow–Leningrad: Academia, 1934 (in Russian)].
11. Мозер У. Чахотка. Другая история немецкого общества. М.: Новое литературное обозрение, 2021 [Mozer U. Chakhotka. Drugaia istoriia

²⁰Премьера состоялась 23 марта 2018 г. на сцене Большого театра.

²¹Год создания – 1832, первая постановка – 12 марта 1832 г.

- nemetskogo obshchestva. Moscow: Novoe literaturnoe obozrenie, 2021 (in Russian)].
12. Дворжак А. Русалка. М.: ГАБТ, 2019 [Dvorzhak A. Rusalka. Moscow: GABT, 2019 (in Russian)].
 13. Привалов К. Грозный царь и лютый волхв: зачем Ивану IV понадобился знахарь Бомелий. Газета «Культура», 2021. Режим доступа: <https://portal-kultura.ru/articles/history/333103-groznyy-tsar-i-lyuty-volkhv-zachem-ivanu-iv-ponadobilsya-znakhar-bomeliy/>. Ссылка активна на 06.08.2022 [Privalov K. Groznyi tsar' i liuty volkhv: zachem Ivanu IV ponadobilsia znakhar' Bomelii. Gazeta «Kul'tura», 2021. Available at: <https://portal-kultura.ru/articles/history/333103-groznyy-tsar-i-lyuty-volkhv-zachem-ivanu-iv-ponadobilsya-znakhar-bomeliy/>. Accessed: 06.08.2022 (in Russian)].
 14. Синьковская Н.Н. Чайковский П.И. Избранные письма. М.: Музыка, 2020 [Sin'kovskaia NN. Chaikovskii P.I. Izbrannye pis'ma. Moscow: Muzyka, 2020 (in Russian)].
 15. Гопко А. Чудо юного волшебника. OperaNews, 2014. Режим доступа: <https://www.operanews.ru/14090802.html>. Ссылка активна на 06.08.2022 [Gopko A. Chudo iunogo volshebника. OperaNews, 2014. Available at: <https://www.operanews.ru/14090802.html>. Accessed: 06.08.2022 (in Russian)].
 16. Мелконян Г. Армянская опера: от истоков до наших дней. Армянский музей Москвы и культуры наций, 2019. Режим доступа: <https://www.armmuseum.ru/news-blog/history-of-armenian-opera>. Ссылка активна на 06.08.2022 [Melkonian G. Armianskaia opera: ot istokov do nashikh dnei. Armianskii muzei Moskvy i kul'tury natsii, 2019. Available at: <https://www.armmuseum.ru/news-blog/history-of-armenian-opera>. Accessed: 06.08.2022 (in Russian)].
 17. Левенскольд Х.С. Сильфида. М.: ГАБТ, 2019 [Levenskol'd Kh.S. Sil'fida. Moscow: GABT, 2019 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию/The article received: 07.03.2022



OMNIDOCTOR.RU