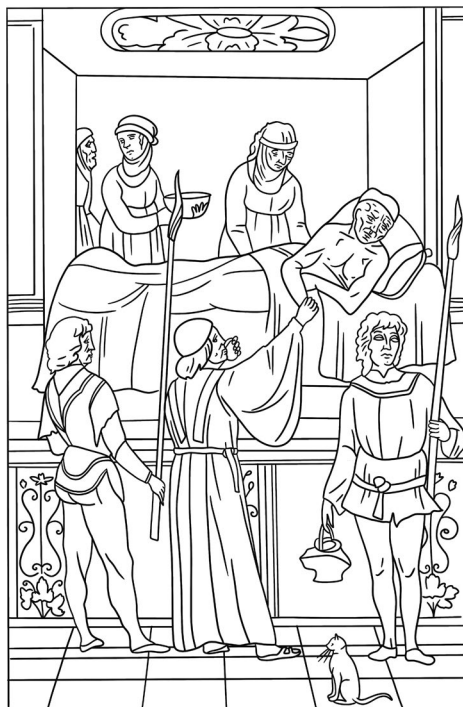


TER-ARKHIV.RU

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



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 94

—
12.2022

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 мо-
жет 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: 19.12.2022

Формат 60×90 1/8. Общий тираж 24 000 экз.

Свободная цена

Адрес типографии:

ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 94

12.2022

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»

Vario (разное)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

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

И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.В. МОИСЕЕВ, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛАНЦЕВ (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: 19.12.2022

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 24 000 copies.

Free price

Printing House:

Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 94

12.2022

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*

Vario (various)

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL ARTICLE

О.Ю. Миронова, А.С. Панферов

Анемия хронических заболеваний: современное состояние проблемы и перспективы

1349 Olga Yu. Mironova, Alexandr S. Panferov

Anemia of chronic diseases: current state of the problem and perspectives

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Л.И. Салымова, А.А. Хромова, О.Г. Квасова, И.В. Авдеева, Н.А. Борисова, К.Н. Коренкова, К.Н. Полежаева, В.Э. Олейников

Вазопротективное действие эффективной липидснижающей терапии у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

1355 Ludmila I. Salyamova, Angelina A. Khromova, Olga G. Kvasova, Irina V. Avdeeva, Natalia A. Borisova, Karina N. Korenkova, Kristina N. Polezhaeva, Valentin E. Oleynikov

Vasoprotective effect of effective lipid-lowering therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

Н.А. Токтогулова, Р.Б. Султаналиева, Р.Р. Тухватшин, Т.К. Калиев

Липидный обмен при неалкогольной жировой болезни печени у больных с различной массой тела в условиях среднегорья

1361 Nurgul A. Toktogulova, Roza B. Sultanalieva, Rustam R. Tuhvatshin, Turarbek K. Kaliev

Lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease in patients with different body weights in mid-mountain conditions

И.А. Садулаева, Е.Н. Ющук, Л.Ф. Халикова, О.В. Крикунова, О.С. Трофименко, Е.Г. Медведева

Субклинические маркеры поражения печени у больных артериальной гипертензией и ожирением

1367 Irina A. Sadulaeva, Elena N. Yushchuk, Liliia F. Khalikova, Olga V. Krikunova, Olga S. Trofimenko, Elizaveta G. Medvedeva

Subclinical markers of liver damage in patients with arterial hypertension and obesity

Е.С. Кропачева, О.А. Землянская, Е.Н. Кривошеева, Е.П. Панченко

Возобновление антикоагулянтной терапии и риск развития прогноз-определяющих событий у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших большое кровотечение (по данным РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – REGATA-2)

1374 Ekaterina S. Kropacheva, Oxana A. Zemlyanskaya, Elena N. Krivosheeva, Elizaveta P. Panchenko

Resumption of anticoagulant therapy after major bleeding and the risk of negative events in patients with atrial fibrillation (based on REGistry of Long-term Antithrombotic Therapy – REGATA)

Е.Л. Давыдов, Р.А. Яскевич

Фармакоэпидемиологический анализ антигипертензивной терапии у лиц старших возрастных групп с синдромом старческой астении

1381 Evgeny L. Davidov, Roman A. Yaskevich

Pharmacoepidemiological analysis of antihypertensive therapy in older age groups with senile asthenia syndrome

Р.С. Кошарная, Ж.Е. Белая, З.Т. Зураева, М.С. Мичурова, В.Ю. Калашников

Динамика уровней NT-проBNP и ST2 как маркеров сердечной недостаточности у больных эндогенным гиперкортицизмом

1387 Raisa S. Kosharnaia, Zhanna E. Belaya, Zamira T. Zuraeva, Marina S. Michurova, Victor Yu. Kalashnikov

Dynamics of NT-proBNP and ST2 levels as markers of heart failure in patients with endogenous Cushing syndrome (hypercortisolism)

А.И. Синопальников, С.А. Рачина, И.С. Васильева, Н.А. Пигусова, О.Ю. Карпова

Кларитромицин при внебольничной пневмонии у взрослых: фокус на противовоспалительную активность

1394 Alexander I. Sinopalnikov, Svetlana A. Rachina, Irina S. Vasilyeva, Nina A. Pigusova, Olga Yu. Karpova

Clarithromycin for community-acquired pneumonia in adults: focus on anti-inflammatory properties

В.А. Корнева, Т.Ю. Кузнецова, И.С. Скопец, Н.Н. Везикова

Эффективность и безопасность применения алирокумаба в реальной клинической практике

1401 Viktoria A. Korneva, Tatiana Yu. Kuznetsova, Inga S. Scopets, Natalia N. Vezikova

Efficacy and safety of the use of alirocumab in real clinical practice

Д.С. Бордин, Д.Н. Андреев, И.В. Маев

Эффективность эзофагопротекции в комплексном лечении эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: систематический обзор и метаанализ контролируемых исследований

И.В. Маев, Р.И. Шабуров, А.И. Павлов,

А.И. Молодова, А.Г. Каракозов,

С.П. Казаков, Е.Г. Лебедева, А.Ф. Иволгин,

М.Н. Еремин, О.Б. Левченко

Лечение токсического гепатита у пациентов, перенесших COVID-19

1407 Dmitry S. Bordin, Dmitry N. Andreev, Igor V. Maev

Efficacy of esophagus protection in complex treatment of erosive gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials

1413 Igor V. Maev, Rafik I. Shaburov, Alexandr I. Pavlov,

Alevtina I. Molodova, Aram G. Karakozov,

Sergey P. Kazakov, Ekaterina G. Lebedeva,

Aleksandr F. Ivolgin, Mikhail N. Eremin,

Olga B. Levchenko

Treatment of toxic hepatitis in COVID-19 patients

ОБЗОРЫ

REVIEWS

В.И. Подзолков, А.И. Тарзимова, Л.А. Пономарева,

Е.Н. Попова, А.Б. Пonomarev

Ферроптоз-ассоциированное повреждение как потенциальная мишень в терапии сердечно-сосудистых заболеваний

1421 Valery I. Podzolgov, Aida I. Tarzimanova,

Liubov A. Ponomareva, Elena N. Popova,

Andrey B. Ponomarev

Ferroptosis-associated lesion as a potential target for cardiovascular disease

О.Ю. Миронова

Гиперурикемия и поражение почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

1426 Olga Iu. Mironova

Hyperuricemia and kidney damage in patients with cardiovascular disease

Н.В. Бакулина, С.В. Тихонов, С.В. Оковитый,

Е.А. Лутаенко, А.О. Большаков, В.А. Приходько,

А.С. Некрасова

Фармакокинетика и фармакодинамика ребамипида. Новые возможности терапии

1431 Natalia V. Bakulina, Sergey V. Tikhonov,

Sergey V. Okovityi, Elena A. Lutaenko,

Alexander O. Bolshakov, Veronika A. Prikhodko,

Anna S. Nekrasova

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rebamipide. New possibilities of therapy

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

HISTORY OF MEDICINE

С.В. Гуляев, Н.В. Чеботарева,

С.В. Моисеев

Подагра: от Гиппократов до наших дней

1438 Sergei V. Guliaev, Natalia V. Chebotareva,

Sergey V. Moiseev

Gout: from Hippocrates till the modern time

Анемия хронических заболеваний: современное состояние проблемы и перспективы

О.Ю. Миронова[✉], А.С. Панферов

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

Аннотация

Анемия хронических заболеваний – это состояние, которое сопровождает ряд заболеваний, в патогенезе которых важную роль играет системное воспаление. В статье представлены последние сведения о патогенезе, принципах диагностики и перспективах лечения этого вида анемий. Отдельно обсуждаются методы выявления дефицита железа на фоне системного воспаления.

Ключевые слова: анемия, анемия хронических заболеваний, гемоглобин, гепсидин, эритропоэз, дефицит железа

Для цитирования: Миронова О.Ю., Панферов А.С. Анемия хронических заболеваний: современное состояние проблемы и перспективы. Терапевтический архив. 2022;94(12):1349–1354. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201984

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

EDITORIAL ARTICLE

Anemia of chronic diseases: current state of the problem and perspectives

Olga Iu. Mironova[✉], Alexandr S. Panferov

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

Abstract

Anemia of chronic diseases is a condition, that accompanies several chronic conditions, that have inflammation as an underlying cause. The article covers current concepts of pathogenesis, evaluation and treatment of this type of anemia. The new perspectives in the development of investigational methods and treatment are discussed. The new methods of iron deficiency assessment in patients with systemic inflammation are discussed separately.

Keywords: anemia, anemia of chronic diseases, hemoglobin, erythropoiesis, hepcidin, iron deficiency

For citation: Mironova Olu, Panferov AS. Anemia of chronic diseases: current state of the problem and perspectives. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(12):1349–1354. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201984

Введение

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) занимает 2-е место по распространенности после железодефицитной анемии и развивается у пациентов с системным воспалением, возникающим в силу различных причин [1–3], поэтому данный вид анемии называют также «анемией воспаления». Наиболее частые причины развития АХЗ представлены в табл. 1.

Эпидемиология

По данным Всемирной организации здравоохранения, неинфекционные заболевания являются причиной порядка 41 млн (71%) смертельных исходов в год [4]. Хронические заболевания являются причиной подавляющего большинства смертей в этой группе пациентов. К наиболее распространенным хроническим заболеваниям относятся новообразования, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, различные формы артритов, астма и др. [5].

АХЗ чаще встречается у пациентов стационаров и является 2-й по распространенности анемией после железо-

дефицитной. Однако точных сведений об эпидемиологии АХЗ в литературе нет [6].

Патогенез

АХЗ развивается на фоне активации различных звеньев иммунной системы. Системное воспаление индуцирует изменения феррокинетики, эритропоэтин-опосредованных процессов пролиферации и созревания эритроцитов, приводит к уменьшению выработки эритропоэтина и срока жизни эритроцитов. Одной из причин снижения стимулирующего действия эритропоэтина на эритропоэз является нарушение связывания эритропоэтина с рецептором под влиянием негистонового хромосомного белка HMGB1, высвобождающегося в условиях системного воспалительного ответа [7]. Эритропоэз у пациентов с АХЗ может также страдать под воздействием самого хронического заболевания, являющегося этиологическим фактором, например в случае инфильтрации клетками опухоли или микроорганизмами костного мозга, что наблюдается, в частности, у пациентов с ВИЧ и малярией [8, 9]. Кроме того, опухолевые клетки могут вырабатывать провоспалительные цитокины

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Миронова Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Тел.: +7(916)173-56-99; e-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Панферов Александр Сергеевич – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-4324-7615

[✉]Olga Iu. Mironova. E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Alexandr S. Panferov. ORCID: 0000-0002-4324-7615

и свободные радикалы, также повреждающие эритроидные прогениторные клетки [2, 3]. Эпизоды кровотечений, дефицит витаминов (например, кобаламина и фолиевой кислоты), гиперспленизм, гемолиз, нарушение функции почек, а также проведение лучевой и химиотерапии усугубляют течение анемии.

Важную роль в патогенезе АХЗ играют нарушения обмена железа, которые приводят к развитию так называемого функционального дефицита железа – состояния, когда при нормальном или даже повышенном содержании железа в организме оно оказывается недоступным для кроветворения, накапливаясь в первую очередь в макрофагах. Недавно продемонстрировано, что внутриклеточный гомеостаз железа в макрофагах регулируется одним из доменов системы паттерн-распознающих рецепторов макрофагов (NOD1), который играет важную роль в активации иммунной системы [10]. Но главную роль в регуляции обмена железа играет гепсидин, который синтезируется в основном в печени под влиянием интерлейкина (ИЛ)-6, одного из основных цитокинов, отвечающих за развитие системного воспалительного ответа. В 2014 г. идентифицирован эритроидный регулятор синтеза гепсидина – эритроферрон. Он синтезируется эритроблестами под действием эритропоэтина в условиях усиленного эритропоэза [11]. Под воздействием гепсидина происходит деградация ферропортина – практически единственного в организме млекопитающих белка-переносчика, который позволяет железу выводиться из клеток. Помимо хорошо известного механизма деградации ферропортина под влиянием гепсидина [12] недавно описан механизм эпигенетической регуляции стабильности ферропортина и, следовательно, обмена железа [13]. Эти процессы приводят к тому, что железо депонируется либо в макрофагах, либо в энтероцитах, последнее сильно затрудняет его всасывание. В результате такого нарушения обмена железа на фоне системного воспаления развивается абсолютный или функциональный дефицит железа.

Другим местом выработки гепсидина являются дистальные собирательные каналцы почек, где индуктором его синтеза в большей мере является повышенный уровень железа/гема, нежели ИЛ-6, что, вероятно, играет важную протективную роль при остром повреждении почек, вызванном гемолизом [14].

Хотя большинство исследований убедительно показывает, что функциональный дефицит железа является следствием повышенного уровня гепсидина на фоне системного воспаления, есть данные, которые свидетельствуют о том, что сам по себе дефицит железа может в какой-то мере активизировать и поддерживать системное воспаление [15].

Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе АХЗ, в частности индукция синтеза гепсидина под действием ИЛ-6, хорошо известна, тем более удивительно, что данные по изменению уровня гепсидина у пациентов с COVID-19 диаметрально противоположны: сообщается как о снижении его уровня у пациентов с новой коронавирусной инфекцией по сравнению со здоровыми людьми и более низком его уровне среди пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии [16], так и о том, что повышенный уровень гепсидина свидетельствует о тяжелом течении заболевания [17]. Анемия встречается у 1/4 пациентов с COVID-19 и ассоциирована с ухудшением краткосрочной выживаемости [18].

Продemonстрирована тесная связь уровня гепсидина с АХЗ у пациентов с ревматоидным артритом (РА): уровень

Таблица 1. Основные причины АХЗ

Table 1. Main causes of anaemia and chronic diseases

Ассоциированное заболевание	Предполагаемая распространенность, %
Инфекционные заболевания (острые и хронические)	
Вирусные инфекции	
Бактериальные инфекции	18–95 [51, 52]
Паразитарные инфекции	
Грибковые инфекции	
Онкологические заболевания	
Гематологические	30–77 [52–55]
Солидные опухоли	
Аутоиммунные заболевания	
РА	
Системная красная волчанка	
Васкулиты	8–71 [56, 57]
Саркоидоз	
Воспалительные заболевания кишечника	
Хроническая реакция отторжения после трансплантации органов	8–70 [58, 59]
ХБП и воспаление	23–50 [60–62]

гепсидина у пациентов с РА выше, чем у здоровых людей, у пациентов с РА и анемией уровень гепсидина выше в сравнении с больными с нормальным уровнем гемоглобина, и, наконец, уровень гепсидина у пациентов с РА и АХЗ выше, чем случаях, когда системное воспаление сочетается с дефицитом железа [19].

Также отмечено, что уровень гепсидина ниже у пациентов с ВИЧ на фоне проведения антиретровирусной терапии [20].

У пациенток с раком молочной железы как с анемией, так и с нормальным уровнем гемоглобина уровень ИЛ-6 и гепсидина значимо выше в сравнении со здоровыми женщинами [21].

Хотя определение уровня гепсидина обладает высокой диагностической ценностью в отношении АХЗ (чувствительность 94%, специфичность 85%), широкое использование этого метода ограничено доступностью тест-систем [22].

Принципы лечения

Поскольку ключевую роль в патогенезе АХЗ играет повышенный уровень гепсидина, попытки снизить его уровень кажутся перспективными. Существует несколько потенциальных возможностей сделать это напрямую. Связывающий гепсидин белок PRS-080#22 дозозависимо снижает уровень гепсидина у здоровых добровольцев и у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), эффект сохраняется до 48 ч [23]. Завершена 2b стадия исследования стереохимически зеркальной по отношению к гепсидину и связывающей его молекулы, получившей название лексаптепид. Продemonстрировано снижение уровня гепсидина под действием лексаптепида как у здоровых доброволь-

цев [24] на фоне воспалительного ответа, индуцированно-го введением липополисахарида [25], так и у пациентов с анемией, резистентной к эритропоэтину, находящихся на гемодиализе [26]. Во всех случаях введение лексаптеида сопровождалось повышением уровня сывороточного железа. В исследовании I фазы у пациентов с анемией на фоне онкологических заболеваний при введении моноклональных человеческих антител к гепсидину отмечено повышение содержания сывороточного железа и насыщения трансферрина [27]. Препараты моноклональных антител к гепсидину продолжают разрабатываться [28].

Помимо прямого влияния на уровень гепсидина активно изучаются терапевтические подходы, затрагивающие регуляцию его синтеза, а также его биологическое действие. Продemonстрировано снижение экспрессии гена гепсидина в гепатоцитах под действием рекомбинантного эритроферрона [29]. В то же время в эксперименте на мышах чрезмерная выработка эритроферрона приводит к дозозависимой перегрузке железом и нарушению роста и развития [30]. Прием полиненасыщенных жирных кислот сопровождается достоверным снижением уровня гепсидина у детей с ожирением, при этом уровень сывороточного железа увеличивается, а ферритина – снижается, это очередное доказательство пользы назначения рыбьего жира детям [31]. Снижение уровня гепсидина и повышение уровня ферритина продемонстрировано у здоровых добровольцев на фоне приема куркумы. Вероятно, подобный эффект связан со способностью куркумина ингибировать сигнальный путь STAT3, регулирующий синтез гепсидина [32]. Другая возможность коррекции обмена железа в условиях повышенного уровня гепсидина связана с попытками стабилизации ферропортина. На фоне введения моноклональных антител (LY2928057) к ферропортину, препятствующих его деградации под действием гепсидина, у пациентов с ХБП отмечено повышение сатурации трансферрина и уровня гепсидина (вероятно, по механизму обратной связи), при этом уровень ферритина снижался [33].

Результаты этих исследований хотя и выглядят многообещающими, но их клиническое значение остается неясным. К настоящему времени завершены клинические исследования препаратов, направленных против цитокинов, играющих важную роль в патогенезе системного воспаления и, следовательно, развитии АХЗ. В частности, у пациентов с РА продемонстрировано нарастание уровня гемоглобина и снижение содержания гепсидина на фоне терапии антителами к ИЛ-6 (тоцилизумабом) [34] и анти-ФНО препаратами, причем под действием тоцилизумаба отмечено достоверно большее от исходного снижение уровня гепсидина, чем на фоне анти-ФНО терапии, что, вероятно, связано с опосредованным действием фактора некроза опухоли (ФНО) на его синтез [35]. Аналогичные данные получены в отношении другого препарата, направленного против ИЛ-6, сирикумаба [36]. При проведении субанализа результатов исследования CANTOS, в котором изучалась эффективность канакинумаба (моноклональное антитело к ИЛ-1 β) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и имеющих признаки системного воспаления (повышенный уровень С-реактивного белка), оказалось, что терапия канакинумабом у пациентов с изначально нормальным уровнем гемоглобина снижает риск развития анемии, а у пациентов с изначально сниженным уровнем гемоглобина приводит к достоверно большему его приросту по сравнению с плацебо [37]. Эффективность в отношении АХЗ у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника продемонстрирована для ведолизумаба [38]. Способность снижать

уровень гепсидина и повышать уровень эритроферрина и эритропоэтина обнаружена у дапаглифлозина [39], хотя прежде считалось, что способность препаратов из класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа повышать уровень гемоглобина связана в первую очередь с их диуретическим действием.

В последнее время обобщены результаты клинических исследований еще одной группы препаратов, потенциально эффективных в отношении АХЗ. Ингибиторы пролилгидроксилазы стабилизируют фактор, индуцированный гипоксией (HIF-1), что приводит к индукции синтеза эритропоэтина, это в свою очередь имеет важное значение в лечении анемии у пациентов с патологией почек. Интересно, что на фоне терапии роксдаустатом – первым препаратом из этой группы – у пациентов, нуждающихся и не нуждающихся в заместительной почечной терапии, повышение уровня гемоглобина сопровождалось снижением уровней гепсидина и ферритина [40], аналогично действует другой препарат из этой группы – вадаустат [41]. Эти данные свидетельствуют о потенциальной роли ингибиторов пролилгидроксилазы в лечении АХЗ не только у пациентов с заболеваниями почек.

К настоящему времени разработан ряд клинических рекомендаций по лечению анемий, в генезе которых системное воспаление играет существенную роль: у онкологических пациентов [42], в том числе отечественные [43], у пациентов, получающих паллиативную помощь [44], с воспалительными заболеваниями кишечника [45], ХБП [46]. В качестве основных лечебных подходов при АХЗ рассматриваются гемотрансфузии, использование препаратов эритропоэтина (а при ХБП – и ингибиторов пролилгидроксилазы) и коррекция функционального или абсолютного дефицита железа в основном при помощи препаратов для парентерального применения. Несмотря на имеющиеся различия в лечебных подходах у разных категорий пациентов, важным с практической точки зрения является своевременное и точное распознавание функционального дефицита железа на фоне АХЗ. Предложено довольно большое количество тестов, помогающих решить эту задачу.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса содержание железа в костном мозге точнее всего отражает повышение уровня растворимых рецепторов трансферрина более 1,25 мг/л (AUC=0,92) [47]. Повышение уровня sTfR ассоциировано с ухудшением выживаемости пациентов с хронической сердечной недостаточностью, но пограничные значения для пациентов с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка различны и продолжают уточняться [48]. Поскольку при АХЗ и дефиците железа уровни растворимых рецепторов трансферрина (sTfR) и ферритина меняются разнонаправленно, предложено определять их отношение для дифференциации этих состояний [49], но в рутинную клиническую практику, по крайней мере в нашей стране, этот подход пока не вошел. В отсутствие талассемии о доступности железа для кроветворения можно судить по эритроцитарным индексам, отражающим содержание гемоглобина в эритроцитах и их предшественниках. Традиционно используется показатель среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), но существует и ряд более точных индексов, по сути отражающих содержание гемоглобина в зрелых эритроцитах и ретикулоцитах, различающихся методикой расчета, зависящей от производителя гематологического анализатора. Независимо от того, какая методика используется, о дефиците железа, в том числе функциональном, говорит увеличение доли

Таблица 2. Новые эритроцитарные индексы, используемые в диагностике функционального дефицита железа

Table 2. New erythrocytic indices used in the diagnosis of functional iron deficiency

Показатель	Методика расчета	Гематологический анализатор	Источник
Эритроциты (%HRC)			
%HYPO	% эритроцитов с концентрацией гемоглобина менее 280 г/л	Advia	[63]
%HPO		Abbott	[64]
HYPO-He	% эритроцитов, содержащих менее 17 пг гемоглобина	Sysmex	[65]
LHD%	$100\sqrt{(1-(1/(1+e^{1,8(30-MCHC)})))}$	Beckman–Coulter	[66]
Ретикулоциты (содержание гемоглобина в ретикулоците)			
CHr	$MCVr \times CHCMr$	Adviva	[63]
MCHr	Не указано	Abbott	[64]
Ret-He	Не указано	Symex	[67]
RHE	Не указано	Mindray	[68]

Примечание. %HRC, %HPO, %HPO, HPO-He – доля гипохромных эритроцитов, LHD% – доля эритроцитов с низкой плотностью гемоглобина, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, CHr – содержание гемоглобина в ретикулоците, MCVr – средний объем ретикулоцита, CHCMr – средняя концентрация гемоглобина в ретикулоците, MCHr – среднее содержание гемоглобина в ретикулоците, Ret-He, RHE – ретикулоцитарный эквивалент гемоглобина.

гипохромных эритроцитов (%HRC) более 5–6% или снижение содержания гемоглобина в ретикулоцитах менее 29 пг (табл. 2).

По рекомендациям Британского гематологического общества, являющимся на данный момент последними из опубликованных, о вкладе дефицита железа в генез анемии на фоне имеющегося острого или хронического воспалительного заболевания или повышенного уровня С-реактивного белка свидетельствует снижение уровня ферритина менее 15 мкг/л (уровень доказательности 2В), при уровне ферритина более 150 мкг/л дефицит железа маловероятен, а в случае нормального уровня ферритина дефицит железа может быть подтвержден, если содержание гемоглобина в ретикулоцитах составляет менее 29 пг (уровень доказательности 2В) или сатурация трансферрина ниже 16% (уровень доказательности 2В). При этом такие показатели, как уровень сывороточного железа, общая железосвязывающая способность сыворотки, растворимые рецепторы трансферрина, цинк-протопорфирин эритроцитов и гепсидин использовать для диагностики дефицита железа не рекомендуется (уровень доказательности 2В, 2С) [50].

Заключение

Прогресс в понимании патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития АХЗ (в том числе нарушение обмена железа, пролиферации эритроидных прогениторных клеток, нарушение выработки эритропоэтина), послужил основой для появления новых подходов к диаг-

ностике и лечению этого заболевания. Однако необходимо дальнейшее изучение в проспективных, контролируемых исследованиях как особенностей течения самой АХЗ, так и различных методов лечения у пациентов со всем спектром хронических заболеваний.

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

АХЗ – анемия хронических заболеваний
ИЛ – интерлейкин
РА – ревматоидный артрит

ФНО – фактор некроза опухоли
ХБП – хроническая болезнь почек

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Matzner Y, Levy S, Grossowicz N, et al. Prevalence and Causes of Anemia in Elderly Hospitalized Patients. *Gerontology*. 1979;25(2):113-9. DOI:10.1159/000212328
- Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev*. 2002;16(2):87-96. DOI:10.1054/blre.2002.0193
- Means Jr RT. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep*. 2003;2(2):116-21.
- World Health Organization. Noncommunicable diseases. Fact sheet. 2022. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>. Accessed: 02.06.2022.

5. Bernell S, Howard SW. Use your words carefully: what is a chronic disease? *Front Public Heal*. 2016;4:159. DOI:10.3389/fpubh.2016.00159
6. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011-23. DOI:10.1056/NEJMra041809
7. Dulmovits BM, Tang Y, Papoin J, et al. HMGB1-Mediated Restriction of EPO Signaling Contributes to Anemia of Inflammation. *Blood*. 2022;139(21):3181-93. DOI:10.1182/blood.2021012048
8. Yap GS, Stevenson MM. Inhibition of in vitro erythropoiesis by soluble mediators in Plasmodium chabaudi AS malaria: lack of a major role for interleukin 1, tumor necrosis factor alpha, and gamma interferon. *Infect Immun*. 1994;62(2):357-62.
9. Gordeuk VR, Delanghe JR, Langlois MR, Boelaert JR. Iron status and the outcome of HIV infection: an overview. *J Clin Virol*. 2001;20(3):111-5. DOI:10.1016/s1386-6532(00)00134-7
10. Fernández-García V, González-Ramos S, Avendaño-Ortiz J, et al. NOD1 splenic activation confers ferroptosis protection and reduces macrophage recruitment under pro-atherogenic conditions. *Biomed Pharmacother*. 2022;148:112769. DOI:10.1016/j.biopha.2022.112769
11. Kautz L, Jung G, Valore EV, et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet*. 2014;46(7):678-84. DOI:10.1038/ng.2996
12. De Domenico I, Ward DM, Langelier C, et al. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. *Mol Biol Cell*. 2007;18(7):2569-78. DOI:10.1091/mbc.e07-01-0060
13. Jiang L, Wang J, Wang K, et al. RNF217 regulates iron homeostasis through its E3 ubiquitin ligase activity by modulating ferroportin degradation. *Blood*. 2021;138(8):689-705. DOI:10.1182/blood.202008986
14. Diepeveen LE, Stegemann G, Wiegerinck ET, et al. Investigating the Molecular Mechanisms of Renal Hepcidin Induction and Protection upon Hemoglobin-Induced Acute Kidney Injury. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1352. DOI:10.3390/ijms23031352
15. Wiczorek M, Schwarz F, Sadlon A, et al. Iron deficiency and biomarkers of inflammation: A 3-year prospective analysis of the DO-HEALTH trial. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(3):515-25. DOI:10.1007/s40520-021-01955-3
16. Yağcı S, Serin E, Acicbe Ö, et al. The relationship between serum erythropoietin, hepcidin, and haptoglobin levels with disease severity and other biochemical values in patients with COVID-19. *Int J Lab Hematol*. 2021;43:142-51. DOI:10.1111/ijlh.13479
17. Zhou C, Chen Y, Ji Y, et al. Increased serum levels of hepcidin and ferritin are associated with severity of COVID-19. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2020;26:e926178-1. DOI:10.12659/MSM.926178
18. Zuin M, Rigatelli G, Quadretti L, et al. Prognostic Role of Anemia in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Infect Dis Rep*. 2021;13(4):930-7. DOI:10.3390/idr13040085
19. Chen Y, Xu W, Yang H, et al. Serum Levels of Hepcidin in Rheumatoid Arthritis and Its Correlation with Disease Activity and Anemia: A Meta-analysis. *Immunol Invest*. 2021;50(2-3):243-58. DOI:10.1080/08820139.2020.1742731
20. Szymczak A, Zalewska M, Rymer W, Jankowska EA. Asymptomatic Human Immunodeficiency Virus-1 Infection with High CD4+ T Cell Count Does Not Alter Iron Metabolism or Hepcidin Levels: The Pilot Study. *Infect Dis Ther*. 2022;11(1):265-75. DOI:10.1007/s40121-021-00560-1
21. Blindar VN, Dobrovolskaya MM, Khagazheeva MN, et al. The role of interleukin-6 and hepcidin 25 in the pathogenesis of anemic syndrome associated with malignant neoplasms with breast cancer patients before neoadjuvant chemotherapy. *Klin Lab Diagn*. 2021;66(3):147-53. DOI:10.51620/0869-2084-2021-66-3-147-153
22. Han J, Wang K. Clinical significance of serum hepcidin in the diagnosis and treatment of patients with anemia of chronic disease: a meta-analysis. *Biomarkers*. 2021;26(4):296-301. DOI:10.1080/1354750X.2021.1893812
23. Renders L, Budde K, Rosenberger C, et al. First-in-human Phase I studies of PRS-080# 22, a hepcidin antagonist, in healthy volunteers and patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212023. DOI:10.1371/journal.pone.0212023
24. Boyce M, Warrington S, Cortez B, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anti-hepcidin Spiegelmer lexapted pegol in healthy subjects. *Br J Pharmacol*. 2016;173(10):1580-8. DOI:10.1111/bph.13433
25. van Eijk LT, John ASE, Schwoebel F, et al. Effect of the antihepcidin Spiegelmer lexapted on inflammation-induced decrease in serum iron in humans. *Blood*. 2014;124(17):2643-6. DOI:10.1182/blood-2014-03-559484
26. Macdougall IC, Rumjon A, Cinco J, et al. FP660 Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lexapted, a Novel Anti-Hepcidin Molecule, in ESA-Resistant Haemodialysis Patients. *Nephrol Dial Transplantation*. 2015;30(suppl_3):iii294-5.
27. Vadhan-Raj S, Abonour R, Goldman JW, et al. A first-in-human phase I study of a hepcidin monoclonal antibody, LY2787106, in cancer-associated anemia. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):1-12. DOI:10.1186/s13045-017-0427-x
28. Sakamoto S, Kirinashizawa M, Mohara Y, Watanabe Y. Generation and characterization of monoclonal antibodies against mature hepcidin and its application to neutralization and quantitative alteration assay. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2021;85(2):340-50. DOI:10.1093/bbb/zbab013
29. Than MM, Koonosyong P, Ruangsuriya J, et al. Effect of Recombinant Human Erythroferrone Protein on Hepcidin Gene (Hamp1) Expression in HepG2 and HuH7 Cells. *Materials (Basel)*. 2021;14(21):6480. DOI:10.3390/ma14216480
30. Lugo JJ, Park C, Ma YD, Choi K. Both primitive and definitive blood cells are derived from Flk-1+ mesoderm. *Blood*. 2009;113(3):563-6. DOI:10.1182/blood-2008-06-162750
31. Sidiarta IGL, Bakta IM, Wiryana IM, et al. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in fish oil capsule supplementation in obese children decreases serum interleukin-6 and hepcidin and improves iron status. *Bali Med J*. 2017;6(1):97-101.
32. Lainé F, Laviolle B, Bardou-Jacquet E, et al. Curcuma decreases serum hepcidin levels in healthy volunteers: a placebo-controlled, randomized, double-blind, cross-over study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2017;31(5):567-73. DOI:10.1111/fcp.12288
33. Barrington P, Sheetz MJ, Callies S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of an anti-ferroportin antibody in patients with anemia due to chronic renal failure. *Blood*. 2016;128(22):1280.
34. Isaacs JD, Harari O, Kobold U, et al. Effect of tocilizumab on haematological markers implicates interleukin-6 signalling in the anaemia of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):1-6. DOI:10.1186/ar4397
35. Song SNJ, Iwahashi M, Tomosugi N, et al. Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF-α inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):1-10. DOI:10.1186/ar4323
36. Loza M, Campbell K, Sweet K, et al. FRI0243 Sirukumab treatment reduces levels of iron-regulatory proteins and ameliorates inflammation-associated anemia in rheumatoid arthritis patients. *BMJ Publishing Group Ltd*, 2017.
37. Vallurupalli M, MacFadyen JG, Glynn RJ, et al. Effects of interleukin-1β inhibition on incident anemia: exploratory analyses from a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020;172(8):523-32. DOI:10.7326/M19-2945
38. Scarozza P, De Cristofaro E, Scucchi L, et al. Effect of Vedolizumab on Anemia of Chronic Disease in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2020;9(7):2126. DOI:10.3390/jcm9072126
39. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, et al. Dapagliflozin suppresses hepcidin and increases erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):e1056-63. DOI:10.1210/clinem/dgaa057
40. Zheng L, Tian J, Liu D, et al. Efficacy and safety of roxadustat for anaemia in dialysis-dependent and non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(3):919-32. DOI:10.1111/bcp.15055
41. Xiong L, Zhang H, Guo Y, et al. Efficacy and Safety of Vadadustat for Anemia in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:795214. DOI:10.3389/fphar.2021.795214
42. Bohlus J, Bohlke K, Castelli R, et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood Adv*. 2019;3(8):1197-210. DOI:10.1182/bloodadvances.2018030387
43. Анемия при злокачественных новообразованиях. Клинические рекомендации Минздрава РФ. М., 2022 [Anemia pri

- zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. Moscow, 2022 (in Russian)].
44. Neoh K, Page A, Chin-Yee N, et al. Practice review: Evidence-based and effective management of anaemia in palliative care patients. *Palliat Med.* 2022;02692163221081967. DOI:10.1177/02692163221081967
45. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis.* 2015;9(3):211-22. DOI:10.1093/ecco-jcc/jju009
46. Анемия при хронической болезни почек. Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/623_4. Ссылка активна на 02.06.2022 [Anemia pri khronicheskoi bolezni pochek. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/623_4. Accessed: 02.06.2022 (in Russian)].
47. Sierpinski R, Josiak K, Suchocki T, et al. High soluble transferrin receptor in patients with heart failure: a measure of iron deficiency and a strong predictor of mortality. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(6):919-32. DOI:10.1002/ehf.2036
48. Fitzsimons S, Poppe KK, Choi Y, et al. Relationship between soluble transferrin receptor and clinical outcomes in patients with Heart Failure According to Ejection Fraction Phenotype: The New Zealand PEOPLE Study. *J Card Fail.* 2022;28(8):1255-63. DOI:10.1016/j.cardfail.2021.12.018
49. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood.* 1997;89(3):1052-7.
50. Fletcher A, Forbes A, Svenson N, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of iron deficiency in adults (excluding pregnancy) and children. *Br J Haematol.* 2021;196(3):523-9. DOI:10.1111/bjh.17900
51. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, et al. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood.* 1998;91(1):301-8.
52. Nissenson AR, Goodnough LT, Dubois RW. Anemia: not just an innocent bystander? *Arch Intern Med.* 2003;163(12):1400-4. DOI:10.1001/archinte.163.12.1400
53. Harrison L, Shasha D, Shiao L, et al. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiation therapy. *Semin Oncol.* 2001;54-9.
54. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, et al. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood.* 1994;84(4):1056-63.
55. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Blood.* 2002;100(7):2303-20. DOI:10.1182/blood-2002-06-1767
56. Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T, et al. Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(8):2382-7. DOI:10.1111/j.1572-0241.2001.04094.x
57. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116(7):44-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2003.12.011
58. Müller HM, Horina JH, Kniepeiss D, et al. Characteristics and clinical relevance of chronic anemia in adult heart transplant recipients. *Clin Transplant.* 2001;15(5):343-8. DOI:10.1034/j.1399-0012.2001.150507.x
59. Maheshwari A, Mishra R, Thuluvath PJ. Post-liver-transplant anemia: Etiology and management. *Liver Transplant.* 2004;10(2):165-73. DOI:10.1002/lt.20031
60. Collins AJ, Li S, Peter WST, et al. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(11):2465-73. DOI:10.1681/ASN.V12112465
61. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(1):121-32. DOI:10.1093/ndt/gfg458
62. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(suppl_7):36-40. DOI:10.1093/ndt/16.suppl_7.36
63. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem.* 2002;48(7):1066-76
64. Ermens AA, Hoffmann JJ, Krockenberger M, Van Wijk EM. New erythrocyte and reticulocyte parameters on CELL-DYN Sapphire: analytical and preanalytical aspects. *Int J Lab Hematol.* 2012;34(3):274-82. DOI:10.1111/j.1751-553X.2011.01391.x
65. Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. Percentage of hypochromic erythrocytes as a potential marker of iron availability. *Clin Chem Lab Med.* 2011;50(4):685-7. DOI:10.1515/cclm.2011.837
66. Urrechaga E, Unceta M, Borque L, Escanero JF. Low hemoglobin density potential marker of iron availability. *Int J Lab Hematol.* 2012;34(1):47-51. DOI:10.1111/j.1751-553X.2011.01355.x
67. Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Haematol.* 2006;28(5):303-8. DOI:10.1111/j.1365-2257.2006.00812.x
68. Buttarello M, Rauli A, Mezzapelle G. Reticulocyte count and extended reticulocyte parameters by Mindray BC-6800: Reference intervals and comparison with Sysmex XE-5000. *Int J Lab Hematol.* 2017;39(6):596-603. DOI:10.1111/ijlh.12705

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.06.2022



OMNIDOCTOR.RU

Вазопротективное действие эффективной липидснижающей терапии у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

Л.И. Салямова, А.А. Хромова, О.Г. Квасова, И.В. Авдеева, Н.А. Борисова, К.Н. Коренкова, К.Н. Полежаева, В.Э. Олейников✉

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия

Аннотация

Цель. Изучить вазопротективные эффекты atorvastatina в зависимости от достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в течение 48 нед наблюдения.

Материалы и методы. Включены 112 больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, получавших atorvastatin 20–40–80 мг. На 7–9-е сутки от начала заболевания, через 24 и 48 нед проводили ультразвуковое исследование сонных артерий технологией RF и апplanationную тонометрию, определяли липидный профиль. Пациенты разделены на группы: 1-я группа ($n=41$) высокоэффективной терапии (ВЭТ) – достигшие целевого ХС ЛНП через 24 и 48 нед; 2-я группа ($n=29$) относительно эффективной терапии (ОЭТ) – достижение целевых значений на 24 или 48-й неделе; 3-я группа ($n=42$) недостаточно эффективной терапии (НЭТ) – не достигли целевого ХС ЛНП.

Результаты. При исследовании сонных артерий в группе ВЭТ толщина комплекса интима–медиа уменьшилась на 10,7–13,1%, индекс β – на 14,9–26,3% через 24–48 нед. В группе ОЭТ регресс толщины комплекса интима–медиа составил 10,4–13,3%; индекс β – 23,9% к 48-й неделе. В группе НЭТ индекс β уменьшился к 48-й неделе на 14,3%. По данным апplanationной тонометрии в группе ВЭТ центральное давление не изменилось. В группе ОЭТ систолическое давление в аорте увеличилось на 10–15,7% через 24–48 нед, пульсовое – на 33,9% через 48 нед. При НЭТ прирост составил 8,6–6,8 и 19,8–25,9% соответственно. Отношение шансов развития конечных точек в группе ОЭТ составило 4,7 (95% доверительный интервал 1,2–26,4; $p=0,02$), в группе НЭТ – 3,9 (95% доверительный интервал 1,1–24,8; $p=0,03$) по сравнению с ВЭТ.

Заключение. Максимально выраженное вазопротективное действие и снижение сердечно-сосудистого риска ассоциированы с достижением целевого ХС ЛНП на протяжении всего периода лечения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, atorvastatin, артериальная жесткость

Для цитирования: Салямова Л.И., Хромова А.А., Квасова О.Г., Авдеева И.В., Борисова Н.А., Коренкова К.Н., Полежаева К.Н., Олейников В.Э. Вазопротективное действие эффективной липидснижающей терапии у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Терапевтический архив. 2022;94(12):1355–1360. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202007

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Vasoprotective effect of effective lipid-lowering therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

Ludmila I. Salyamova, Angelina A. Khromova, Olga G. Kvasova, Irina V. Avdeeva, Natalia A. Borisova, Karina N. Korenkova, Kristina N. Polezhaeva, Valentin E. Oleynikov✉

Penza State University, Penza, Russia

Abstract

Aim. To study the vasoprotective effects of atorvastatin depending on the achievement of the target level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) within 48 weeks of follow-up.

Materials and methods. Included were 112 STEMI patients who received atorvastatin 20–40–80 mg. On days 7–9 from the onset of the disease, after 24 and 48 weeks, ultrasound examination of the carotid arteries with RF technology and applanation tonometry were performed, the lipid profile was determined. The patients were divided into groups: group 1 ($n=41$) of highly effective therapy (HET) – who achieved the target LDL-C after 24 and 48 weeks; group 2 ($n=29$) in relatively effective therapy (RET) – achieving target values at 24th or 48th week; group 3 ($n=42$) insufficiently effective therapy (IET) – did not reach the target LDL-C.

Results. When examining the carotid arteries in the HET group, the intima-media thickness (IMT) decreased by 10.7–13.1%, the β index – by 14.9–26.3% after 24–48 weeks. In the RET group, the IMT regression was 10.4–13.3%; β index – 23.9% by the 48th week. In the IET group, the β index decreased by the 48th week by 14.3%. According to applanation tonometry in the HET group, the central pressure did not change. In the RET group, systolic pressure in the aorta increased by 10–15.7% after 24–48 weeks, pulse pressure – by 33.9% by the end of observation. With IET, the increase was 8.6–6.8 and 19.8–25.9%, respectively. The odds ratio of developing endpoints in the RET group was 4.7 (95% CI 1.2–26.4; $p=0.02$), in the IET group – 3.9 (95% CI 1.1–24.8; $p=0.03$) compared with HET.

Conclusion. The most pronounced vasoprotective effect and a decrease in cardiovascular risk are associated with the achievement of the target LDL-C throughout the entire treatment period.

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction, atorvastatin, arterial stiffness

For citation: Salyamova LI, Khromova AA, Kvasova OG, Avdeeva IV, Borisova NA, Korenkova KN, Polezhaeva KN, Oleynikov VE. Vasoprotective effect of effective lipid-lowering therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(12):1355–1360. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202007

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Олейников Валентин Элиович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии. Тел.: +7(902)203-31-40; e-mail: v.oleynikov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7463-9259

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

Салямова Людмила Ивановна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. терапии. ORCID: 0000-0001-7130-0316

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

Введение

Ингибиторы редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А являются основной группой гиполипидемических средств, применяемых в клинической практике. Именно статины, в первую очередь аторвастатин, продемонстрировали высокую эффективность как в снижении холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), так и сердечно-сосудистого риска у больных с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) [1, 2].

За последние 12 лет подходы к терапии дислипидемии у пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска претерпели значительные изменения. В рекомендациях «Диагностика и коррекция...» IV пересмотра указывалась целесообразность применения одного из статинов при уровне ХС ЛНП >2,0 ммоль/л с последующей титрацией дозы для поддержания показателя менее целевого уровня (ЦУ) [3]. В рекомендациях V пересмотра (2012 г.) предлагалось раннее назначение статинов в высоких дозах при любой форме острого коронарного синдрома (ОКС) [4]. Однако согласно принятым на тот момент стандартам оказания помощи больным с ОКС средняя доза аторвастатина составляла 20 мг [5]. Отсутствие преемственности между клиническими рекомендациями и стандартами лечения практически исключало высокодозовую терапию статинами в реальной клинической практике. Лишь через 3 года в обновленных стандартах специализированной медицинской помощи указана высокодозовая терапия аторвастатином при ИМпST [6].

Кроме того, значительную эволюцию претерпели ЦУ ХС ЛНП при оценке эффективности липидснижающей терапии. Согласно рекомендациям 2012 г. ЦУ ХС ЛНП у пациентов очень высокого риска составлял <1,8 и/или снижение исходного уровня ХС ЛНП на ≥50% при невозможности достижения целевого значения [4]. В соответствии с документом VI пересмотра (2017 г.) рекомендован ЦУ ХС ЛНП <1,5 ммоль/л или снижение на ≥50%, если значения показателя 1,5–3,5 ммоль/л [7]. Полученные неопровержимые доказательства связи меньшего сердечно-сосудистого риска при более жестких целевых значениях <1,4 ммоль/л и снижении на ≥50% от исходного уровня легли в основу рекомендаций VII пересмотра [1].

Между тем в клинических исследованиях продемонстрированы важные плеiotропные эффекты статинов: противовоспалительный, антитромботический, антиоксидантный, прямой кардиопротективный, а также стабилизация атеросклеротической бляшки в сочетании с улучшением функции эндотелия [8].

Целью настоящего исследования явилось изучение вазопротективных эффектов аторвастатина в зависимости от достижения ЦУ ХС ЛНП у больных, перенесших ИМпST, в течение 48 нед.

Материалы и методы

В рандомизированное одноцентровое открытое проспективное клиническое исследование включали пациентов с ИМпST в первые 24–96 ч от развития ОКС, госпитализированных в отделение кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко». Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГУ, больные подписывали информированное согласие. ID исследования – NCT02590653 (clinicaltrials.gov).

Критерии включения: возраст 35–65 лет; наличие доказанного ИМпST по ЭКГ, диагностически значимому повышению тропонина I; гемодинамически значимый стеноз только инфаркт-связанной артерии по данным коронароангиографии при окклюзии других артерий <50%, ствола левой венечной артерии <30%.

Критерии исключения: повторный или рецидивирующий ИМ; сахарный диабет 1 и 2-го типа, требующий инсулинотерапии; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса; активные заболевания печени, повышение активности печеночных ферментов неясного генеза; индивидуальная непереносимость статинов.

В исследование включены 112 больных в возрасте 52 (46; 57) лет, из них 102 (91%) мужчины и 10 (9%) женщин. В период с 2014 по 2017 г. пациентов рандомизировали в первые 24–96 ч от индексного события в группы лечения аторвастатином 80 и 20 мг в соответствии с имевшимися на тот момент рекомендациями и стандартами оказания помощи больным с ИМ [4, 5]. После опубликования обновленных стандартов специализированной медицинской помощи при остром ИМ больных рандомизировали в группы лечения аторвастатином 80 и 40 мг [6]. На момент завершения исследования в 1-ю группу вошли 56 человек, принимавших аторвастатин 80 мг/сут; во 2-ю группу – 27 пациентов, получавших 40 мг/сут; 3-ю группу составили 29 человек, принимавших 20 мг/сут. Больные обеспечивались аторвастатином на протяжении всего исследования.

Обследование проводили во время госпитализации по поводу ИМпST на 7–9-е сутки, повторно через 24 и 48 нед. С помощью прибора OLYMPUS AU400 (Olympus Corporation, Япония) определяли общий холестерин (ОХС), ХС ЛНП, липопротеиды высокой плотности, триглицериды (ТГ).

Локальную жесткость общих сонных артерий (ОСА) оценивали с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) технологией RF на аппарате MyLab (Esaote, Италия). Анализировали толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ), индекс жесткости β, коэффициент поперечной растяжимости (DC).

Хромова Ангелина Анатольевна – канд. мед. наук, ст. преподаватель каф. терапии. ORCID: 0000-0001-7239-6620

Квасова Ольга Геннадьевна – ст. преподаватель каф. терапии. ORCID: 0000-0001-7008-6995

Авдеева Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии. ORCID: 0000-0003-4266-5900

Борисова Наталья Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии. ORCID: 0000-0001-8218-9457

Коренкова Карина Николаевна – аспирант каф. терапии. ORCID: 0000-0001-7117-0937

Полехаева Кристина Николаевна – аспирант каф. терапии. ORCID: 0000-0002-4227-4638

Angelina A. Khromova. ORCID: 0000-0001-7239-6620

Olga G. Kvasova. ORCID: 0000-0001-7008-6995

Irina V. Avdeeva. ORCID: 0000-0003-4266-5900

Natalia A. Borisova. ORCID: 0000-0001-8218-9457

Karina N. Korenkova. ORCID: 0000-0001-7117-0937

Kristina N. Polezhaeva. ORCID: 0000-0002-4227-4638

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп ВЭТ, ОЭТ и НЭТ
Table 1. Comparative characteristics of the HET, RET and IET groups

Показатель	ВЭТ (n=41)	ОЭТ (n=29)	НЭТ (n=42)	p_{1-2-3}
	1	2	3	
Возраст, лет	53,2±7,5	51,2±9,4	50,3±8,8	$p_{1-2}=0,834$ $p_{2-3}=0,681$ $p_{1-3}=0,547$
ИМТ, кг/м ²	28±4,4	27,5±3,1	27 (23,9; 29)	$p_{1-2}=0,829$ $p_{2-3}=0,792$ $p_{1-3}=0,763$
ЧСС, уд/мин	68 (65; 75)	70 (65; 72)	69 (65; 75)	$p_{1-2}=0,712$ $p_{2-3}=0,824$ $p_{1-3}=0,785$
САД, мм рт. ст.	123,4±10,4	120 (115; 130)	120 (110; 123)	$p_{1-2}=0,815$ $p_{2-3}=0,799$ $p_{1-3}=0,761$
ДАД, мм рт. ст.	80 (71; 82)	77,3±9,2	77 (70; 80)	$p_{1-2}=0,083$ $p_{2-3}=0,168$ $p_{1-3}=0,091$
<i>Медикаментозное лечение</i>				
Статины (аторвастатин), абс. (%)	41 (100)	29 (100)	42 (100)	$p_{1-2}=0,941$ $p_{2-3}=0,836$ $p_{1-3}=0,792$
β-Адреноблокаторы, абс. (%)	28 (68)	16 (55)	31 (74)	$p_{1-2}=0,348$ $p_{2-3}=0,457$ $p_{1-3}=0,512$
иАПФ или сартаны, абс. (%)	28 (68)	17 (59)	28 (67)	$p_{1-2}=0,437$ $p_{2-3}=0,518$ $p_{1-3}=0,708$
Антиагреганты, абс. (%)	41 (100)	29 (100)	42 (100)	$p_{1-2}=0,934$ $p_{2-3}=0,872$ $p_{1-3}=0,769$

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$ при нормальном распределении, при неправильном – Me (Q25%; Q75%); ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Методом аппланационной тонометрии с помощью прибора Sphygmocor (AtCorMedical, Австралия) регистрировали систолическое (САД_{ао}) и пульсовое (ПАД_{ао}) давление в аорте, каротидно-фemorальную скорость распространения пульсовой волны (кфСРПВ).

Для обработки результатов использовали лицензионную версию программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). При изучении динамики показателей применяли метод однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Значения указаны с 95% доверительным интервалом (ДИ). При оценке частоты развития конечных точек применяли метод Каплана–Мейера. При использовании статистических методов анализа результатов исследования в качестве порога статистической значимости принимали значение $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от достижения ЦУ ХС ЛНП пациенты ретроспективно разделены на 2 группы. В 1-ю группу высокоэффективной терапии (ВЭТ) включен 41 пациент, у которого ЦУ ХС ЛНП $\leq 1,5$ ммоль/л и/или снижение $\geq 50\%$ от исходных показателей диагностировали на протяжении 48 нед. Во 2-ю группу относительно эффективной терапии (ОЭТ) вошли 29 больных, у которых достижение ЦУ показателя наблюдалось только в один из двух визитов – на 24 или 48-й неделе. Третью группу недостаточно эффектив-

ной терапии (НЭТ) составили 42 человека, не демонстрировавших достижение оптимального уровня ХС ЛНП ни на одном из визитов. Сравнимые лица сопоставимы по возрасту, полу, антропометрическим показателям, медикаментозной терапии (табл. 1). Лечение аторвастатином 80 мг сопровождалось стабильным достижением целевого ХС ЛНП у 24 (42,9%) человек, у 14 (25%) пациентов – только через 24 или 48 нед. Среди больных, получавших аторвастатин 40 мг, 11 (40,7%) человек вошли в группу ВЭТ и 6 (22,2%) – в группу ОЭТ; на фоне лечения препаратом в дозе 20 мг – 6 (20,7%) и 9 (31%) пациентов соответственно.

При изучении динамики показателей липидного профиля (рис. 1) у больных группы ВЭТ выявлено снижение ХС ЛНП через 24 нед на 56,8% и через 48 нед – на 54,5% ($p < 0,01$). Во 2-й группе через 24 и 48 нед выявлено снижение ХС ЛНП на 38,5 и 30,8% ($p < 0,01$). В группе НЭТ ХС ЛНП снизился на 36,8–31,6% через 24–48 нед наблюдения ($p < 0,01$).

Анализ параметров УЗИ ОСА технологией RF у пациентов со стойким достижением ЦУ ХС ЛНП выявил снижение ТКМ спустя 24–48 нед на 10,7–13,1% и индекса жесткости β на 14,9–26,3%. Также отмечено увеличение коэффициента DC на 50% к окончанию наблюдения (табл. 2). В группе ОЭТ анализ ТКМ ОСА продемонстрировал ее регресс при лечении аторвастатином на 10,4% через 24 нед

Таблица 2. Динамика показателей структурно-функционального состояния артерий в группах сравнения
Table 2. Dynamics of indicators of the structural and functional state of the arteries in the comparison groups

Показатель	Группа	7–9 сут	24 нед	48 нед	P_{1-2}	P_{1-3}
		1	2	3		
ТКИМ, $\mu\text{м}$	ВЭТ	778,2 (712,8; 801,5)	695,3 (613,6; 733,2)	676,2 (601,4; 721,7)	0,031	0,012
	ОЭТ	764,1 (698,8; 797,4)	684,3 (621,6; 704,3)	662,6 (610,2; 694,7)	0,044	0,021
	НЭТ	789 (654,3; 801,9)	751,8 (681,4; 798,3)	744,9 (672,1; 782,4)	0,723	0,641
DC, 1/кПа	ВЭТ	0,02 (0,01; 0,02)	0,02 (0,01; 0,02)	0,03 (0,02; 0,03)	0,084	0,033
	ОЭТ	0,02 (0,01; 0,02)	0,02 (0,02; 0,02)	0,02 (0,02; 0,03)	0,124	0,091
	НЭТ	0,02 (0,01; 0,02)	0,02 (0,01; 0,02)	0,02 (0,01; 0,02)	0,465	0,513
Индекс β	ВЭТ	11,4 (9,1; 12,4)	9,7 (8,3; 11,6)	8,4 (7,7; 10,2)	0,041	0,023
	ОЭТ	10,9 (8,6; 12,1)	10,1 (8,0; 11,8)	8,3 (6,3; 10,4)	0,073	0,034
	НЭТ	11,2 (9,1; 12,4)	10,3 (8,3; 11,8)	9,6 (7,5; 11,1)	0,061	0,032
САДао, мм рт. ст.	ВЭТ	103,1 (100,1; 106,4)	107,3 (104,3; 111,3)	106,6 (103,7; 109,0)	0,215	0,139
	ОЭТ	97,1 (93,4; 101,2)	106,8 (97,2; 113,2)	112,3 (107,1; 115,4)	0,034	0,023
	НЭТ	103,4 (96,7; 106,2)	112,3 (108,2; 116,4)	110,4 (103,7; 112,8)	0,014	0,031
ПАДао, мм рт. ст.	ВЭТ	28,9 (25,7; 30,5)	32,4 (28,7; 35,4)	32,9 (29,3; 36,1)	0,267	0,178
	ОЭТ	25,1 (21,5; 29,9)	26,8 (22,1; 30,8)	33,6 (31,3; 38,5)	0,149	0,042
	НЭТ	29,3 (26,1; 32,9)	35,1 (30,8; 37,5)	36,9 (31,1; 38,4)	0,041	0,033
кфСРПВ, м/с	ВЭТ	8,4 (7,2; 9,3)	8,1 (7,1; 9,4)	7,6 (6,8; 8,2)	0,094	0,042
	ОЭТ	7,9 (7,2; 8,6)	7,6 (6,9; 8,2)	8,3 (7,4; 8,7)	0,358	0,467
	НЭТ	8,1 (7,3; 8,6)	8,4 (7,4; 9,1)	8,3 (7,2; 8,9)	0,254	0,387

Примечание. Значения представлены с указанием 95% ДИ.

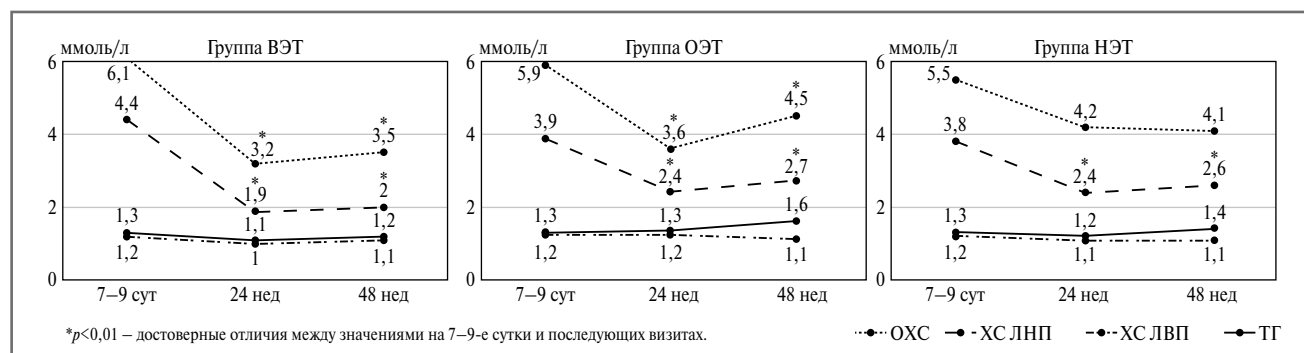


Рис. 1. Динамика показателей липидного обмена у пациентов с ИМпST в группах сравнения.

Fig. 1. Dynamics of lipid metabolism indicators in patients with STEMI in comparison groups.

и на 13,3% через 48 нед, снижение индекса β на 23,9% к 48-й неделе, в то время как в группе НЭТ только индекс β достоверно уменьшился к 48-й неделе на 14,3%.

По данным аппланационной тонометрии в группе ВЭТ отмечено благоприятное снижение кфСРПВ на 9,5% через 48 нед при отсутствии динамики САДао и ПАДао. В группе ОЭТ через 24 нед выявлено увеличение САДао на 10% с последующим приростом на 15,7% и ПАДао на 33,9% к окончанию наблюдения. При НЭТ также тенденция оказалась неблагоприятной: увеличение через 24–48 нед САДао на 8,6–6,8% и ПАДао – на 19,8–25,9%.

Изучены конечные точки в группах сравнения (рис. 2). В группе ОЭТ с нестабильной стенокардией госпитализированы 4 пациента, кардиохирургические вмешательства выполнены у 3 человек. В группе НЭТ вышеперечисленные конечные точки наблюдались у 2 и 3 больных, еще у

1 пациента развился повторный ИМ. На фоне высокоэффективного лечения atorvastatinom отмечен только 1 случай повторного инфаркта. Вероятность развития конечных точек в группе ОЭТ составила 24,1% ($n=7$; отношение шансов – ОШ 4,7; 95% ДИ 1,2–26,4; $p=0,02$) и в группе НЭТ 14,3% ($n=6$; ОШ 3,9; 95% ДИ 1,1–24,8; $p=0,03$) по сравнению с пациентами ВЭТ – 3% ($n=1$).

Обсуждение

Достижение ЦУ ХС ЛНП является наиболее важной мишенью медикаментозного лечения независимо от его исходных значений. Представленное в работе исследование проводилось в переломный для кардиологии период. За несколько лет дважды снижались целевые значения ХС ЛНП – с 1,8 до 1,5 и 1,4 ммоль/л, а рекомендации по вторичной профилактике у больных очень высокого риска со-

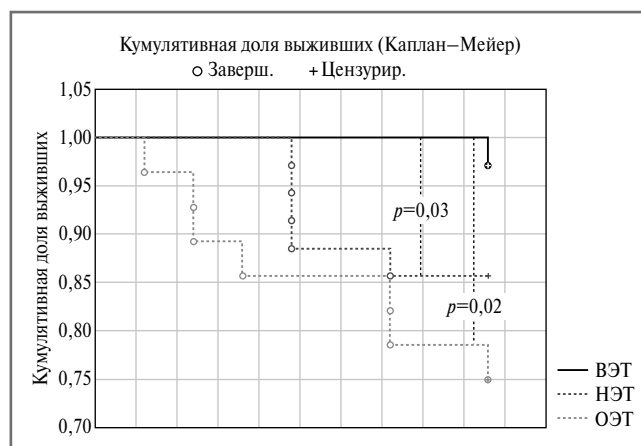


Рис. 2. Достижение конечных точек в группах сравнения.

Fig. 2. Reaching endpoints in comparison groups.

ответствующим образом редактировались [1, 4, 7]. Благодаря этому авторы имели уникальную возможность, следуя стандартам, провести сравнительное исследование клинической эффективности аторвастатина в разных дозах – от 20 до 80 мг/сут у больных, перенесших ИМпСТ. Частота достижения ХС ЛНП $\leq 1,5$ ммоль/л и/или снижение $\geq 50\%$ через 24 и/или 48 нед на фоне терапии аторвастатином 80 мг составила 67,9%, при приеме 40 мг – 62,9%, 20 мг – 51,7%. В период проведения настоящей работы титрация дозы и лечение двумя гиполипидемическими средствами использовались редко. Кроме того, существовали ограничения в доступности других липидснижающих препаратов помимо статинов [4]. Согласно стандартам ведения больных с острым ИМ [5, 6] достижение целевого ХС ЛНП не являлось обязательным и фактически к нему не стремились. Только после опубликования совместных клинических рекомендаций Минздрава России и Российского кардиологического общества по ведению больных с ИМпСТ в 2020 г. контроль достижения ЦУ ХС ЛНП стал обязательным [2].

Публикации, описывающие результаты изучения взаимосвязи между достижением целевых значений ХС ЛНП и выраженностью плейотропных эффектов аторвастатина, весьма ограничены. Поэтому настоящее исследование направлено на анализ динамики структурно-функциональных характеристик артерий, лабораторных параметров у пациентов с ИМ в зависимости от достижения ЦУ ХС ЛНП на фоне 48-недельной терапии аторвастатином.

Динамика ХС ЛНП в группах сравнения колебалась в пределах от 30,8 до 56,8%, что согласуется с литературными данными [1, 9].

Помимо гиполипидемического действия ингибиторы редуказы гидроксиметил-глутарового кофермента А хорошо известны своими плейотропными эффектами. Вазопротективные свойства статинов обусловлены преимущественно ингибированием мевалонатного пути и последующего образования окисленных молекул ХС ЛНП, что способствует усиленному синтезу оксида азота эндотелием [8].

В соответствии с согласованным мнением российских экспертов оценка артериальной жесткости с помощью неинвазивных методик является наиболее перспективным способом стратификации сердечно-сосудистого риска и изучения эффективности вмешательств [10]. В работе использовано УЗИ сонных артерий на основе структурного анализа радиочастотного сигнала с регистрацией пока-

зателей локальной сосудистой ригидности, в том числе ТКИМ, в автоматическом режиме с высокой разрешающей способностью. Высокоэффективное лечение аторвастатином сопровождалось максимально выраженным улучшением структурно-функционального состояния ОСА. У пациентов, не достигавших целевого ХС ЛНП, большинство показателей не претерпело позитивной динамики.

Показатели центрального давления и кфСРПВ являются одними из основных параметров, рекомендованных для использования в клинической практике [10]. В группе ВЭТ диагностировано благоприятное снижение кфСРПВ при отсутствии динамики показателей давления в аорте, в то время как в группах ОЭТ и НЭТ наблюдалось нарастание САДао и ПАДао.

Клиническая значимость результатов подтверждается различиями в достижении конечных точек. Сердечно-сосудистые события регистрировались реже в группе ВЭТ (3%) против ОЭТ (24,1%, ОШ 4,7, 95% ДИ 1,2–26,4) и НЭТ (14,3%, ОШ 3,9, 95% ДИ 1,1–24,8).

Закключение

Полученные результаты подтверждают, что максимально выраженное вазопротективное действие и снижение сердечно-сосудистого риска ассоциированы с достижением и последующим поддержанием ЦУ ХС ЛНП на протяжении всего периода лечения. Динамический контроль основных параметров липидного профиля позволяет своевременно выявлять ускользание гиполипидемического эффекта, анализировать его причины и проводить коррекцию фармакотерапии.

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

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

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

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

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

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГУ, ID исследования NCT02590653 (clinicaltrials.gov). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Penza State University, ID study NCT02590653 (clinicaltrials.gov). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда, проект №22-75-00059.

Funding source. The research was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation, project №22-75-00059.

Список сокращений

ВЭТ – высокоэффективная терапия
ДИ – доверительный интервал
ИМ – инфаркт миокарда
ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
кФСРПВ – каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны
НЭТ – недостаточно эффективная терапия
ОКС – острый коронарный синдром
ОСА – общие сонные артерии
ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов
ОЭТ – относительно эффективная терапия
ПАДао – пульсовое давление в аорте
САДао – систолическое давление в аорте
ТГ – триглицерид
ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ЦУ – целевой уровень
DC – коэффициент поперечной растяжимости

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7-42 [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;1(38):7-42 (in Russian)]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
2. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103 [2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4103
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации IV пересмотр. М., 2009 [Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Rossiyskie rekomendatsii IV peresmotr. Moscow, 2009 (in Russian)].
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации V пересмотр. М., 2012 [Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Rossiyskie rekomendatsii V peresmotr. Moscow, 2012 (in Russian)].
5. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 6 сентября 2005 г. №548 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда». Режим доступа: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=411152&dst=100001#AktPgeSbxtOmUGFM>. Ссылка активна на 14.09.2021 [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated September 6, 2005 No. 548 "On approval of the standard of medical care for patients with acute myocardial infarction". Available at: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=411152&dst=100001#AktPgeSbxtOmUGFM>. Accessed: 14.09.2021 (in Russian)].
6. Приказ Минздрава России от 01.07.2015 №404ан «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы)» (Зарегистрировано в Минюсте России 20.07.2015 №38092). Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_183746/ Ссылка активна на 14.09.2021 [Order of the Ministry of Health of Russia dated 01.07.2015 № 404an "On approval of the standard of specialized medical care for acute myocardial infarction (with an increase in the ST segment of the electrocardiogram)" (Registered in the Ministry of Justice of Russia on 20.07.2015 №38092). Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_183746/ Accessed: 14.09.2021 (in Russian)].
7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3(28):5-22 [Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;3(28):5-22 (in Russian)].
8. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017;120(1):229-43. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.308537
9. Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD008226. DOI:10.1002/14651858.CD008226.pub3
10. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., и соавт. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4-19 [Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2021



OMNIDOCTOR.RU

Липидный обмен при неалкогольной жировой болезни печени у больных с различной массой тела в условиях среднегорья

Н.А. Токтогулова^{✉1}, Р.Б. Султаналиева¹, Р.Р. Тухватшин², Т.К. Калиев¹

¹ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина», Бишкек, Кыргызстан;

²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

Аннотация

Цель. Изучить особенности нарушения липидного обмена при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных с различной массой тела в условиях среднегорья.

Материалы и методы. Исследование проводилось в рамках проекта «Этиопатогенетические особенности и темпы развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в условиях Кыргызстана» (№ госрегистрации МЗН/ТЗ-2020-3). Проведено открытое сравнительное исследование больных двумя формами НАЖБП: жировой гепатоз и неалкогольный стеатогепатит ($n=236$), проживающих в условиях низкогогорья (г. Бишкек, высота над уровнем моря – 750–800 м; $n=111$) и среднегорья (Ат-Башинский район, Нарынская область, высота над уровнем моря – 2046–2300 м; $n=125$) Кыргызстана. Учитывая, что генетические факторы могут играть роль в развитии НАЖБП, анализировалась популяция, представленная только этническими кыргызами. Средний возраст больных составил $55,7 \pm 0,95$ года. В каждой группе степени ожирения по ИМТ для азиатов (индекс массы тела – $ИМТ \leq 23$) и тучная ($ИМТ > 23$) группы. Для определения физической активности применен опросник физической активности, который составлен на основе материалов International Physical Activity Prevalence Study www.ipaq.ki.se. Физикальное обследование включало в себя измерение антропометрических параметров (рост, масса тела, окружность талии), расчет ИМТ, тощей массы тела, процента жира в организме. Согласно градациям Всемирной организации здравоохранения оценивали степень ожирения по ИМТ для азиатов. Забор образцов крови для исследований производился утром натощак после не менее чем 12 ч голодания. Производилось определение следующих показателей: глюкозы, липидного спектра (общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов), уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ). В качестве предиктора для оценки развития фиброза печени у больных НАЖБП использована шкала BARD. Система подсчета баллов включала три переменные: ИМТ, АСТ/АЛТ и наличие сахарного диабета 2-го типа. Диагноз НАЖБП ставился на основании анамнеза, лабораторных исследований, ультразвукового исследования печени и исключения других заболеваний печени. Анализ полученных результатов проводили с помощью статистического пакета прикладных программ SPSS 16.0 для Windows. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым при уровне достоверности 95%.

Результаты. Выявлено, что жители среднегорья с НАЖБП представлены более низким ИМТ относительно низкогогорцев. У женщин значительно и статистически значимо коррелируют уровни тощей массы тела и процента жира ($r = -0,971$; $p < 0,001$), тогда как у мужчин эти два показателя не связаны. У мужчин отмечена тенденция к более высоким показателям процента жира независимо от массы тела и региона проживания. У женщин этот показатель находился в пределах приемлемых границ и не превышал 31%. Обнаружено статистически значимое отличие уровня общего холестерина между низкогогорцами и среднегорцами в группе полных пациентов ($p < 0,001$), страдающих НАЖБП. Выявлены статистически достоверные низкие показатели АЛТ в группе полных пациентов, проживающих в условиях среднегорья.

Заключение. В совокупности наши результаты предполагают, что хроническая среднегорная гипоксия может замедлить течение НАЖБП, вызванной избыточной массой тела.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени у худых, среднегорье, липидный профиль

Для цитирования: Токтогулова Н.А., Султаналиева Р.Б., Тухватшин Р.Р., Калиев Т.К. Липидный обмен при неалкогольной жировой болезни печени у больных с различной массой тела в условиях среднегорья. Терапевтический архив. 2022;94(12):1361–1366.

DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201998

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Введение

Считалось бесспорным, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) встречается в большем количестве у людей, страдающих ожирением и сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), но концепция поменялась, и сегодня все чаще в литературе описываются случаи НАЖБП у худых лиц с индексом массы тела (ИМТ) менее 25 кг/м^2 , а для азиатов – менее 23 кг/м^2 [1–6]. Отличительной чертой

жировой ткани худой НАЖБП может быть высокая метаболическая активность [7]. В исследовании пациентов с НАЖБП с нормальным ИМТ по сравнению с пациентами с избыточной массой тела или ожирением в сыворотке крови обнаружены значительно более высокие уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) [8, 9]. Известно, что около 8–19% азиатов страдают НАЖБП при нормальной массе тела. У азиатов

Информация об авторах / Information about the authors

✉Токтогулова Нургуль Асылбековна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. терапии №1 специальностей «Педиатрия» и «Стоматология» Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б.Н. Ельцина. E-mail: t.nur30@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8976-1636

Султаналиева Роза Бакаевна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии №1 специальностей «Педиатрия» и «Стоматология» Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б.Н. Ельцина. ORCID: 0000-0002-4567-4215

Тухватшин Рустам Романович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической физиологии КГМА им. И.К. Ахунбаева. ORCID: 0000-0002-9329-8568

Калиев Турарбек – доц. каф. терапии №1 специальностей «Педиатрия» и «Стоматология» Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б.Н. Ельцина. ORCID: 0000-0001-5253-8396

✉Nurgul A. Toktogulova. E-mail: t.nur30@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8976-1636

Roza B. Sultanalieva. ORCID: 0000-0002-4567-4215

Rustam R. Tuhvatshin. ORCID: 0000-0002-9329-8568

Turarbek K. Kaliev. ORCID: 0000-0001-5253-8396

Lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease in patients with different body weights in mid-mountain conditions

Nurgul A. Toktogulova^{✉1}, Roza B. Sultanalieva¹, Rustam R. Tuhvatshin², Turarbek K. Kaliev¹

¹The First President of the Russian Federation Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan;

²Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

Abstract

Aim. To study the peculiarities of lipid metabolism disorders in non-alcoholic fatty liver disease in lean and obese patients in medium altitude conditions.

Materials and methods. The study was carried out within the framework of the project “Etiopathogenetic features and rates of development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the conditions of Kyrgyzstan” (№ of state registration MHN/TZ-2020-3). An open comparative study of patients with two forms of NAFLD: fatty liver and non-alcoholic steatohepatitis ($n=236$) living in low mountains (Bishkek, altitude above sea level – 750–800 m; $n=111$) and middle mountains (At-Bashy district, Naryn region, height above sea level – 2046–2300 m; $n=125$) Kyrgyzstan. The average age of the patients was 55.7 ± 0.95 years. Given that genetic factors may play a role in the development of NAFLD, we analyzed a population represented only by ethnic Kyrgyz. Patients in each group were divided into lean ($BMI \leq 23$) and obese ($BMI > 23$) groups. To determine physical activity, a physical activity questionnaire was used, which was compiled on the basis of the materials of the International Physical Activity Prevalence Study www.ipaq.ki.se. Physical examination included measurement of anthropometric parameters (height, body weight, waist circumference), calculation of body mass index (BMI), skeletal muscle mass index (SMM), percentage of body fat. According to the grades of the WHO, the degree of obesity was assessed by BMI for Asians. Blood samples were taken for research in the morning on an empty stomach after at least 12 hours of fasting. The following indicators were determined: glucose, lipid spectrum (total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) levels. The BARD scale was used as a predictor for assessing the development of liver fibrosis in patients with NAFLD. The scoring system included three variables: BMI, AST/ALT, and the presence of DM 2. The diagnosis of NAFLD made on the basis of history, laboratory tests, ultrasound examination of the liver, and exclusion of other liver diseases. The results were analyzed using the SPSS 16.0 statistical software package for Windows. A p -value < 0.05 was considered statistically significant at the 95% confidence level.

Results. It was found that the inhabitants of the middle mountains with NAFLD are represented by a lower BMI relative to the inhabitants of the low mountains. In women, the levels of SMM and the percentage of fat are significantly and statistically significantly correlated ($r = -0.971$; $p < 0.001$), while in men these two indicators are not related. Men showed a trend towards higher percentages of fat, regardless of body weight and region of residence. For women, this indicator was within acceptable limits and did not exceed 31%. There was found a statistically significant difference in total cholesterol levels between low and middle mountain people in the group of obese patients ($p < 0.001$) suffering from NAFLD. Statistically significant low ALT indices were revealed in the group of obese patients living in mid-mountain conditions.

Conclusion. Taken together, our results suggest that chronic mid-mountain hypoxia may slow down the course of overweight-induced NAFLD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, lean non-alcoholic fatty liver disease, mid-altitude, lipid profile

For citation: Toktogulova NA, Sultanalieva RB, Tuhvatshin RR, Kaliev TK. Lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease in patients with different body weights in mid-mountain conditions. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(12):1361–1366.

DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201998

чаще встречается центральное ожирение при более низком ИМТ, потому пороговые значения ИМТ для них – для определения избыточной массы тела ($23-25 \text{ кг/м}^2$) и ожирения ($>25 \text{ кг/м}^2$) – ниже, чем у лиц западных популяций [10]. Публикации по изучению НАЖБП в условиях Кыргызстана скудны, а метаболический профиль НАЖБП в условиях республики не изучался. Более 3/4 территории Кыргызстана занимают горы, и потому изучение особенностей течения НАЖБП в условиях высокогорья и среднегорья является особенно актуальным. Мировые публикации, основанные на экспериментах, по особенностям течения НАЖБП появились относительно недавно – с 2020 г., где утверждается, что длительное пребывание в условиях высокогорной гипоксии может снизить темп прогрессирования НАЖБП за счет улучшения функции митохондрий и передачи сигналов АМР-активируемой протеинкиназы [11]. Предположено, что длительное воздействие высокогорной гипоксии будет иметь защитный эффект против развития НАЖБП.

Учитывая изложенное, целью данного исследования стала оценка нарушения липидного обмена при НАЖБП у больных с различной массой тела в условиях низкогогорья и среднегорья.

В совокупности наши результаты предполагают, что среднегорная гипоксия может замедлить течение НАЖБП, вызванной ожирением.

Материалы и методы

Исследование проводилось в рамках проекта «Этиопатогенетические особенности и темпы развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в условиях Кыргызстана» (№ госрегистрации МЗН/ТЗ-2020-3). Обследование пациентов проводилось группой врачей, вовлеченных в проект. Проведено открытое сравнительное исследование больных двумя формами НАЖБП: жировой гепатоз и неалкогольный стеатогепатит ($n=236$), проживающих в условиях низкогогорья (г. Бишкек, высота над уровнем моря – 750–800 м; $n=111$) и среднегорья (Ат-Башинский район, Нарынская область, высота над уровнем моря – 2046–2300 м; $n=125$) Кыргызстана. Средний возраст больных составил $55,7 \pm 0,95$ года. Пациенты каждой группы разделены на две категории: с ИМТ ≤ 23 и ИМТ > 23 . Учитывая, что генетические факторы могут играть роль в развитии НАЖБП, анализировалась популяция, представленная только этническими кыргызами. Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет с жировой дистрофией печени (по данным ультразвукового исследования – УЗИ печени); наличие подписанного пациентом информированного согласия на участие в исследовании, проведение обследования и лечения. Критерии исключения: беременность, кормление грудью, СД 1-го типа, СД 2; вирусные гепатиты; злоупотребление алкоголем (вопросник AUDIT); аутоиммунный гепатит; использование препаратов с гепатотоксич-

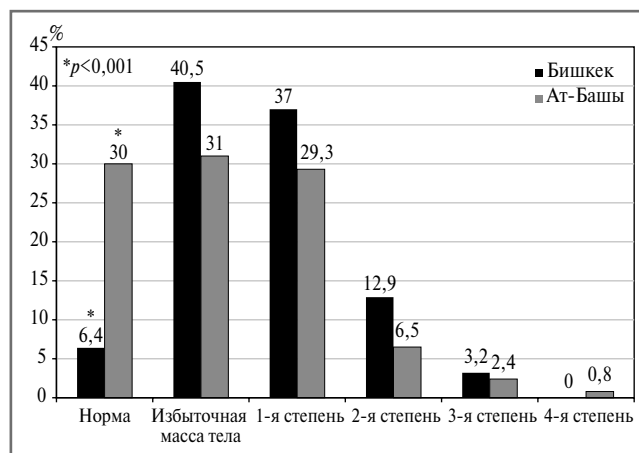


Рис. 1. Структура ожирения жителей низкогогорья и среднегорья по данным ИМТ.

Fig 1. The structure of obesity in the inhabitants of low and medium mountains according to body mass index.

ческим потенциалом; болезни накопления печени; тяжелые соматические и психические заболевания. Известно, что СД 2 является предиктором высокого риска прогрессирования фиброза при НАЖБП [12] и может помешать объективной оценке отличий течения НАЖБП на различных высотах. Это послужило причиной исключения пациентов с СД 2 из обследования.

Баллы и степень риска оценивали по следующим градациям: <7 – низкий, 7–11 – слегка повышен, 12–14 – умеренный, 15–20 – высокий, >20 – очень высокий. Для определения физической активности (ФА) применен опросник ФА, который составлен на основе материалов International Physical Activity Prevalence Study www.ipaq.ki.se. Менее 21 балла по опроснику расценивалось как недостаток ФА (гиподинамия), 21–28 баллов – относительно недостаточная ФА, 28 и более баллов – оптимальная активность.

Физикальное обследование включало в себя измерение антропометрических параметров (рост, масса тела, окру-

жность талии), расчет ИМТ, процента жира в организме, измерение артериального давления по методу Н.С. Короткова. Согласно градациям Всемирной организации здравоохранения оценивали степени ожирения по ИМТ для азиатов.

Забор образцов крови для исследований производился утром натощак после не менее 12 ч голодания. Производилось определение следующих показателей: глюкозы, липидного спектра (общего холестерина – ОХС, ХС липопротеидов высокой плотности – ЛПВП, ХС липопротеидов низкой плотности – ЛПНП, триглицеридов – ТГ), уровней АЛТ, АСТ. В качестве предиктора для оценки развития фиброза печени у больных НАЖБП использована шкала BARD [1]. Система подсчета баллов включала три переменные: ИМТ, АСТ/АЛТ и наличие СД 2.

Проведено УЗИ печени с определением ее размеров, толщины долей, плотности, звукопроводимости, оценки структуры печени, состояния желчных протоков и сосудистого рисунка.

Диагноз НАЖБП ставился на основании анамнеза, лабораторных исследований, УЗИ печени и исключения других заболеваний печени.

Анализ полученных результатов проводили с помощью статистического пакета прикладных программ SPSS 16.0 для Windows. Для оценки вероятностей того, что анализируемые выборки принадлежат к генеральным совокупностям с нормальным распределением, использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Учитывая нормальное распределение выборочных данных ($p > 0,05$), для их сравнения применяли t -критерий Стьюдента. Достоверность различий между группами определяли непараметрическими методами статистики, результаты описательной обработки представляли в виде среднего значения и ошибки среднего значения ($M \pm m$). Тест корреляции Пирсона использовался, чтобы увидеть взаимосвязь между переменными. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым при уровне достоверности 95%.

Результаты и обсуждение

Данные о структуре ожирения у исследуемых групп с НАЖБП представлены на **рис. 1**. Следует отметить, что

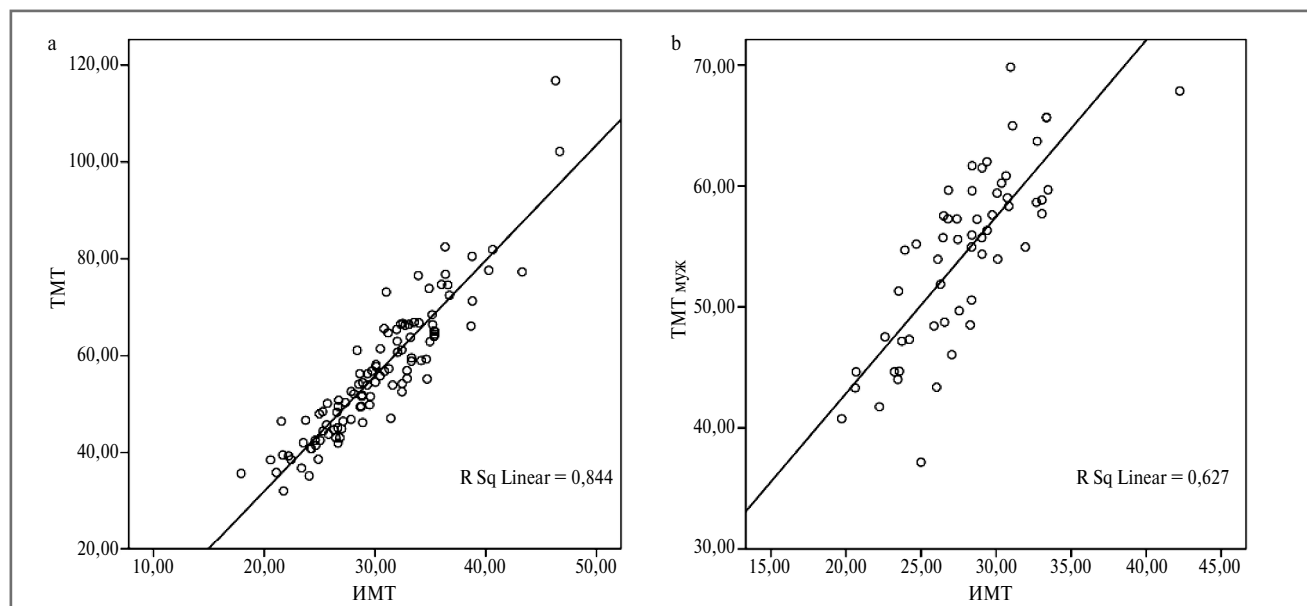


Рис. 2. Корреляция ТМТ и ИМТ: а – у женщин; б – у мужчин.

Fig 2. Correlation of skeletal muscle mass and body mass index: а – in women; б – in men.

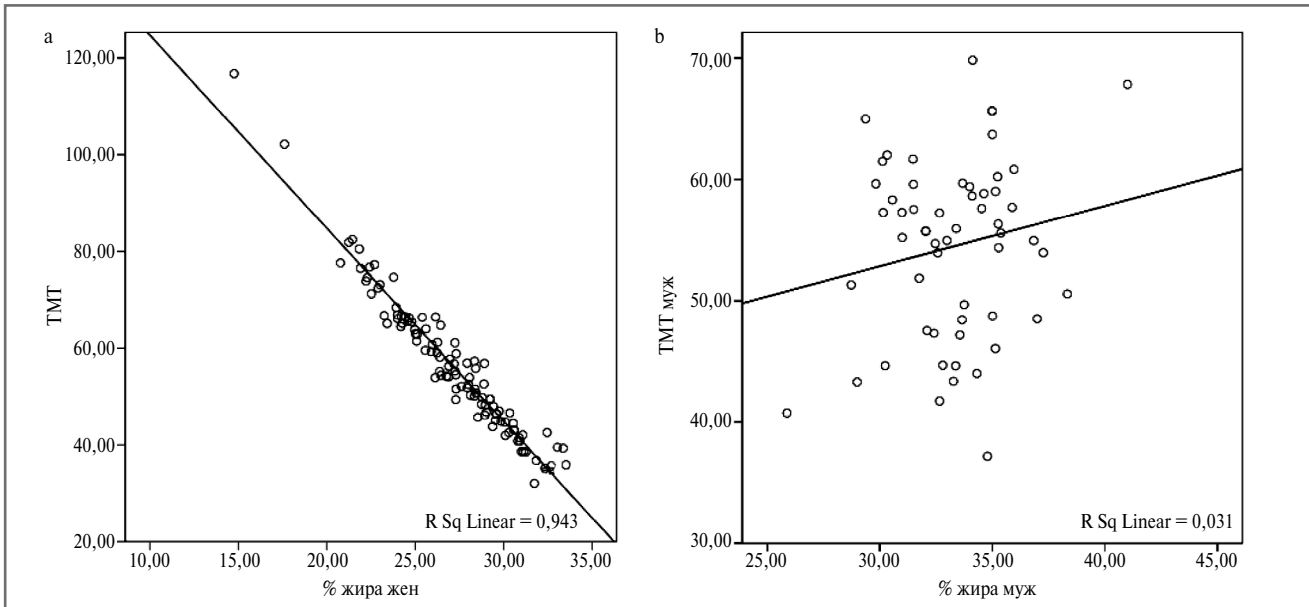


Рис. 3. Корреляция TMT и процента жира: *a* – у женщин; *b* – у мужчин.
Fig 3. Correlation of skeletal muscle mass and percentage of fat: *a* – in women; *b* – in men.

Таблица 1. Показатели липидного спектра и шкалы BARD жителей низкогогорья и среднегогорья с различной массой тела, *M±m*
Table 1. Parameters of the lipid spectrum and the BARD scale for residents of low and middle mountains with different body weights, *M±m*

Показатель	Бишкек, 750–800 м над уровнем моря (<i>n</i> =125)		Нарынская область, 2046–2300 м над уровнем моря (<i>n</i> =111)		Уровень значимости (<i>p</i>)
	ИМТ≤23	ИМТ>23	ИМТ≤23	ИМТ>23	
	1	2	3	4	
ОХС, ммоль/л	4,67±0,11	5,39±0,14	4,07±0,08	4,28±0,09	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4}<0,001$
ТГ, ммоль/л	1,26±0,03	1,85±0,13	0,82±0,07	1,42±0,06	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4}>0,05$
ЛПВП, ммоль/л	1,01±0,02	1,1±0,04	1,2±0,11	1,2±0,02	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4}>0,05$
ЛПНП, ммоль/л	2,73±0,16	3,7±02,19	2,57±0,11	3,8±0,12	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4}>0,05$
Коэффициент атерогенности	3,47±0,12	4,24±0,17	2,5±0,01	3,7±0,11	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4}>0,05$
BARD	2,0±0,1	1,9±0,15	1,95±0,04	2,5±0,08	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-4}>0,05$

жители среднегогорья с НАЖБП представлены более низким ИМТ относительно низкогогорцев, тогда как ИМТ низкогогорцев с НАЖБП находится в диапазоне избыточной массы тела и ожирения 1-й степени.

Результаты анализа состава тела подчеркивают важность оценки баланса между массой скелетной мускулатуры и процентным содержанием жира в организме, а не только оценки ИМТ для управления физическим состоянием пожилых пациентов с диабетом. Низкий ИМТ и высокий процент жира в организме повышают риск развития саркопении [13]. У пациентов обоих регионов отмечалась статистически значимая прямая сильная связь между ИМТ и тощей массой тела (ТМТ) как у мужчин, так и женщин ($r=0,919$ и $0,923$ соответственно; $p<0,001$); **рис. 2**. У женщин уровень ТМТ значительно и статистически значимо коррелировал с процентом жира ($r=-0,971$; $p<0,001$), тогда как у мужчин эти два показателя не связаны (**рис. 3**).

Как видно из **рис. 4**, у мужчин отмечена тенденция к более высоким показателям процента жира независимо от массы тела и региона проживания. У них процент жира значительно превышал приемлемый показатель (18–25%) и составлял 31,2 у низкогогорцев и 31,9 – у горцев. У женщин этот показатель находился в пределах приемлемых границ и не превышал 31%.

Табл. 1 демонстрирует статистически значимое различие уровней ОХС между низкогогорцами и среднегогорцами в группе тучных пациентов ($p<0,001$). Следует отметить, что статистически значимого отличия уровня ТГ не наблюдалось, хотя отмечались более низкие показатели в группе горцев. Такая же тенденция наблюдается в отношении коэффици-

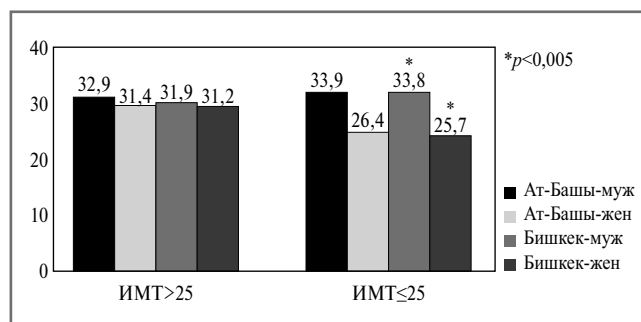


Рис. 4. Процент жира у больных низкогогорья и среднегогорья с различной массой тела.

Fig. 4. The percentage of fat in patients with low and middle mountains with different body weight.

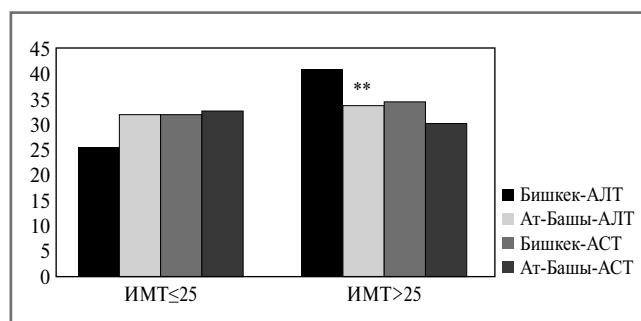


Рис. 5. Уровни АЛТ и АСТ жителей низкогогорья и среднегогорья с различной массой тела.

Fig. 5. ALT and AST levels in people in low and middle mountains with different body weight.

ента атерогенности. Как видно из рис. 5, отмечаются и статистически достоверные низкие АЛТ в группе тучных пациентов, проживающих в условиях среднегогорья ($34,4 \pm 21,9$ против $41,7 \pm 24,2$; $p < 0,05$). Привлекает внимание и то, что уровни АЛТ и АСТ у горцев с ИМТ меньше 23 кг/м^2 также приближены к тучной группе.

Таким образом, в совокупности наши результаты предполагают, что хроническая среднегогорная гипоксия может замедлить течение НАЖБП, вызванной ожирением.

Заключение

Жители среднегогорья с НАЖБП представлены более низким ИМТ относительно низкогогорцев. У женщин с НАЖБП уровень ТМТ значительно и статистически значимо коррелирует с процентом жира, тогда как у мужчин эти два показателя не связаны. У мужчин с НАЖБП отмечена тенденция к более высоким показателям процента

жира независимо от массы тела и региона проживания. У женщин этот показатель находился в пределах приемлемых границ и не превышал 31%. Отмечается статистически значимое различие уровня ОХС между низкогогорцами и среднегогорцами в группе тучных пациентов, страдающих НАЖБП. Отмечаются статистически достоверные низкие уровни АЛТ в группе тучных пациентов с НАЖБП, проживающих в условиях среднегогорья.

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

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

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

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

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

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

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

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом научно-производственного объединения «Профилактическая медицина» Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (закключение №6 от 08 октября 2019 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of the scientific and industrial association "Preventive medicine" of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic (conclusion 6 of October 08, 2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ИМТ – индекс массы тела
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

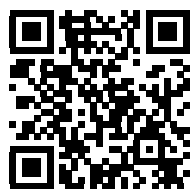
ОХС – общий холестерин
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
ТГ – триглицериды
ТМТ – тощая масса тела
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФА – физическая активность

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fitzpatrick E, Dhawan A. Noninvasive biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease: current status and a glimpse of the future. *World J Gastroenterol.* 2014;20(31):10851-63. DOI:10.3748/wjg.v20.i31.10851
2. Younossi ZM, Stepanov M, Fang Y, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver disease in United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(6):524-30. DOI:10.4016/32826.01

3. Sattar N, Forrest E, Preiss D. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ*. 2014;349. DOI:10.1136/bmj.g4596
4. Wei JL, Leung JC, Loong TC, et al. Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese patients: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1306-14. DOI:10.1038/ajg.2015.235
5. Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *J Hepatol*. 2017;67(4):862-73. DOI:10.1016/j.jhep.2017.06.003
6. Nishioji K, Sumida Y, Kamaguchi M, et al. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in a non-obese Japanese population, 2011–2012. *J Gastroenterol*. 2015;50(1):95-108. DOI:10.1007/s00535-014-0948-9
7. Madan K, Batra Y, Gupta SD, et al. Non-alcoholic fatty liver disease may not be a severe disease at a presentation among Asian Indians. *World J Gastroenterol*. 2006;12(21):3400-5. DOI:10.3748/wjg.v12.i21.3400
8. Singh DK, Sakhuja P, Malhotra V, et al. Independent predictors of steatohepatitis and fibrosis in Asian Indian patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2008;53(7):1967-76. DOI:10.1007/s10620-007-0074-0
9. Succurro E, Marini MA, Frontoni S, et al. Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity*. 2008;16(8):1881-6. DOI:10.1038/oby.2008.308
10. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004;363(9403):157-63. DOI:10.1016/s0140-6736(03)15268-3
11. Song K, Zhang Y, Ga Q, et al. High-altitude chronic hypoxia ameliorates obesity-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice by regulating mitochondrial and AMPK signaling. *Life Sci*. 2020;252:117633. DOI:10.1016/j.lfs.2020.117633
12. Анисонян А.В., Сандлер Ю.Г., Хайменова Т.Ю., и др. Не-алкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: вопросы диагностики фиброза печени. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):73-8 [Anisonyan AV, Sandler YG, Khaimenova TY, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: issues of the liver fibrosis diagnostics. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(8):73-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000770
13. Fukuoka Y, Narita T, Fujita H, et al. Importance of physical evaluation using skeletal muscle mass index and body fat percentage to prevent sarcopenia in elderly Japanese diabetes patients. *J Diabetes Investig*. 2019;10(2):322-30. DOI:10.1111/jdi.12908

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Субклинические маркеры поражения печени у больных артериальной гипертензией и ожирением

И.А. Садулаева✉, Е.Н. Юшук, Л.Ф. Халикова, О.В. Крикунова, О.С. Трофименко, Е.Г. Медведева

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

Аннотация

Цель. Изучить возможность доклинического выявления поражения печени у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением.

Материалы и методы. В исследование включены 168 пациентов с АГ в возрасте от 30 до 60 лет. Всем пациентам проведены общеклиническое и лабораторно-инструментальное обследования, включающие ультразвуковое исследование органов брюшной полости с доплерографической оценкой кровотока и определение таких маркеров, как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), триглицериды (ТГ), а также показателей липидного профиля при включении, через 1, 3 и 9 мес.

Результаты. В зависимости от наличия ожирения все пациенты с АГ были разделены на две группы. Пациенты с ожирением имели статистически значимое повышение цифр офисного артериального давления, Фремингемского индекса стеатоза (ФИС), соотношения ТГ и холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, более значимый высокий средний уровень глюкозы, ТГ и АЛТ, а также нарушение печеночного кровотока по данным УЗИ.

Заключение. Показатели ФИС, соотношения АЛТ/АСТ, отношения ТГ и липопротеидов низкой плотности к холестерину липопротеидов высокой плотности, а также оценка показателей печеночного кровотока могут применяться для ранней диагностики неалкогольной жировой болезни печени, так как они предсказывают стеатоз печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, Фремингемский индекс стеатоза, стеатоз печени, артериальная гипертензия, сахарный диабет

Для цитирования: Садулаева И.А., Юшук Е.Н., Халикова Л.Ф., Крикунова О.В., Трофименко О.С., Медведева Е.Г. Субклинические маркеры поражения печени у больных артериальной гипертензией и ожирением. Терапевтический архив. 2022;94(12):1367–1373. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201993

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Subclinical markers of liver damage in patients with arterial hypertension and obesity

Irina A. Sadulaeva✉, Elena N. Yushchuk, Liliia F. Khalikova, Olga V. Krikunova, Olga S. Trofimenko, Elizaveta G. Medvedeva

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

Abstract

Aim. To investigate the possibility of preclinical detection of liver damage in patients with hypertension and obesity.

Materials and methods. The study included 168 patients with hypertension aged 30 to 60 years. All patients underwent general clinical and laboratory-instrumental examination, including ultrasound of the abdominal organs with Doppler assessment of blood flow and determination of markers such as ALT, AST, TG, lipid profile indicators at inclusion, after a month, three months and nine months.

Results. Depending on the presence of obesity, all patients with hypertension were divided into two groups. Obese patients had a statistically significant increase in office blood pressure, FSI, the ratio of TG and LDL-C to HDL-C, a more significant higher average levels of glucose, TG and ALT levels, as well as impaired hepatic blood flow according to ultrasound.

Conclusion. Indicators of FSI, ALT/AST ratio, ratio of TG and LDL-C to HDL-C as well as assessment of hepatic blood flow indicators can be used for early diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease, as they predict liver steatosis.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, obesity, Framingham steatosis index, arterial hypertension, liver steatosis, diabetes mellitus

For citation: Sadulaeva IA, Yushchuk EN, Khalikova LF, Krikunova OV, Trofimenko OS, Medvedeva EG. Subclinical markers of liver damage in patients with arterial hypertension and obesity. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(12):1367–1373. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201993

Введение

Самой распространенной причиной смертности остаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности

артериальная гипертензия (АГ) [1]. Смертность от ССЗ к 2030 г., по прогнозу Всемирной организации здравоохранения, составит 22,3 млн человек, или 32,7% всех случаев

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Садулаева Ирина Ахмедхановна – канд. мед. наук, проф. каф. клинической функциональной диагностики. Тел.: +7(926)220-29-99; e-mail: sadvas@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9278-2008

Юшук Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической функциональной диагностики. ORCID: 0000-0003-0065-5624

Халикова Лилия Фяритовна – аспирант каф. клинической функциональной диагностики. ORCID: 0000-0002-3040-4706

Крикунова Ольга Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической функциональной диагностики. ORCID: 0000-0001-9488-4772

Трофименко Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, доц., зав. учебной частью каф. клинической функциональной диагностики. ORCID: 0000-0002-5648-672X

Медведева Елизавета Георгиевна – ассистент каф. клинической функциональной диагностики. ORCID: 0000-0002-5011-5346

✉ Irina A. Sadulaeva. E-mail: sadvas@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9278-2008

Elena N. Yushchuk. ORCID: 0000-0003-0065-5624

Liliia F. Khalikova. ORCID: 0000-0002-3040-4706

Olga V. Krikunova. ORCID: 0000-0001-9488-4772

Olga S. Trofimenko. ORCID: 0000-0002-5648-672X

Elizaveta G. Medvedeva. ORCID: 0000-0002-5011-5346

смерти в мире [2]. Основным фактором риска развития ССЗ является повышение индекса массы тела (ИМТ) [3]. Абдоминальное ожирение играет важную роль в развитии дислипидемии, АГ, нарушений углеводного обмена, сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и ССЗ [4].

В большинстве исследований показано, что биохимические маркеры атеросклероза встречаются чаще у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), чем у лиц без нее [5]. Среди амбулаторных пациентов с НАЖБП у 76% была выявлена атерогенная дислипидемия, у 70% – АГ [6].

Это сочетание способствует развитию фиброзных изменений в паренхиме печени, прогрессированию АГ за счет развития микроциркуляторных нарушений, которые ведут к повышению общего периферического сопротивления и повреждению органов-мишеней. А сочетание АГ и дислипидемии с ишемической болезнью сердца (ИБС) ведет к гемодинамическим нарушениям печеночного артериального и венозного кровотока, что может способствовать формированию портальной гипертензии и фиброзу печеночной ткани.

Диагностика НАЖБП на ранних стадиях затруднена из-за отсутствия специфических симптомов стеатоза печени, и они зависят от активности процесса. В то же время выявление НАЖБП необходимо, так как она является ранним предиктором высокого риска сердечно-сосудистой патологии и СД 2 в общей практике врача [7]. Это накладывает определенные обязанности на врача, так как необходимо определять функцию печени и назначение лекарственных препаратов.

Цель исследования – оценить возможность раннего, доклинического выявления поражения печени у пациентов с АГ и ожирением.

Материалы и методы

В исследование включены 168 пациентов с АГ в возрасте от 30 до 60 лет. Диагноз АГ устанавливался на основе клинических рекомендаций 2013 г., критерии ожирения определялись в зависимости от показателей ИМТ.

Критерии не включения: острые сердечно-сосудистые события в течение 6 мес, гемодинамически значимые пороки сердца, вторичная АГ и онкопатология.

Всем пациентам проводили общее клиническое обследование и дополнительные лабораторно-инструментальные методы исследования [биохимическое исследование крови, в том числе Фремингемский индекс стеатоза (ФИС), который включал в себя такие параметры корреляции с НАЖБП, как возраст, пол, наличие АГ, СД 2, уровень триглицеридов (ТГ) и соотношение печеночных трансаминаз – аланинаминотрансферазы (АЛТ) к аспартатаминотрансферазе (АСТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости]. Также проводилась коррекция гипотензивной терапии для достижения целевых уровней артериального давления (АД) и назначалась диета с расчетом хлебных единиц. Промежуточный контроль осуществлялся через 1, 3 и 9 мес.

УЗИ органов брюшной полости с оценкой кровотока сосудов печени проводили на аппарате Voluson 730 Expert, GE. Анализировали состояние ткани печени, диаметр, линейную и объемную скорости кровотока в воротной, селезеночной, печеночной венах и общей печеночной артерии. Диагноз НАЖБП устанавливался по данным УЗИ в соответствии с клиническими рекомендациями [8].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистического пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). При нормальном распределении величин рассчитывали средние значения (m), их стандартные отклонения (SD), при отклонении от нормального распределения – медиану (Me) и 25 и 75%

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов при включении в исследование

Table 1. Comparative characteristics of patients included in the study

Показатели	АГ+ожирение, n=105	АГ, n=63
Пол		
Мужской, абс. (%)	46 (44)	19 (30)
Женский, абс. (%)	59 (56)	44 (70)
Возраст, лет	54 (48–59)	52 (45–61)
Масса тела, кг	98 (90–108)	72 (66–82)*
ИМТ, кг/м ²	33 (32–37)	26 (24–28)*
Длительность АГ, лет	8 (3–15)	6 (2–10)
Офисное систолическое АД, мм рт. ст.	150 (142–160)	143 (131–152)*
Офисное диастолическое АД, мм рт. ст.	86 (81–94)	83 (76–91)*
НТУ, абс. (%)	57 (54)	16 (25)*
Длительность НТУ, лет	1 (1–2)	2 (1–3)
СД 2, абс. (%)	19 (18)	6 (10)
Длительность СД 2, лет	4 (2–10)	6 (3–9)
Курение, абс. (%)	34 (32)	16 (25)

* $p < 0,05$ в сравнении между группами (тест Колмогорова–Смирнова, при сравнении качественных данных – χ^2 Пирсона).

процентили, для качественных данных рассчитывали частоты (%). В независимых выборках при нормальном распределении признаков в группах достоверность оценивали по t -критерию Стьюдента, а для зависимых – критериям Манна–Уитни (U) и Вилкоксона (W). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст больных составил 53 года. На момент включения в исследование антигипертензивную терапию получал 151 (90%) пациент: из них 128 (85%) – комбинированную терапию. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента принимали 117 (77%), β -блокаторы – 34 (23%), антагонисты кальция – 28 (19%), мочегонные – 65 (43%) пациентов, препараты принимали в различных комбинациях.

У всех пациентов оценивали факторы риска по данным анамнеза, курили 50 (30%) пациентов, нарушение толерантности к углеводам (НТУ) отмечено у 73 (43%), СД 2 – у 25 (15%), гиперхолестеринемия или дислипидемия – у 137 (82%), гиподинамия – у 71 (31%) пациента.

В зависимости от наличия ожирения все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 105 (63%) больных АГ с ожирением, 2-ю – 63 (37%) больных АГ без ожирения. Среди пациентов с ожирением 1-я степень отмечалась у 61 (36%), 2-я – у 29 (17%), 3-я – у 15 (9%) больных АГ.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, наличию таких факторов риска, как СД 2 и курение. В то же время в группе пациентов с АГ (табл. 1) и ожирением статистически значимо были выше цифры офисного АД и преобладали пациенты с НТУ, хотя его длительность была сопоставимой, что подтверждает мнение ряда исследователей о патогенетических механизмах развития инсулинорезистентности.

Так как мы искали неинвазивные методы диагностики НАЖБП, то оценили различные лабораторные показатели,

Таблица 2. Динамика биохимических показателей

Table 2. Dynamics of biochemical indicators

Показатели	АГ + ожирение, n=105		АГ, n=63	
	при включении	через 9 мес	при включении	через 9 мес
Глюкоза, ммоль/л	6,0 (5,4–6,6)	5,7 (5,2–6,5)	5,5 (5,0–5,9)*	5,4 (4,9–6,0)*
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 (4,8–6,1)	5,2 (4,5–5,9)	5,6 (4,8–6,5)	4,9 (4,3–5,9)**
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,0–1,4)	1,3 (1,1–1,5)	1,5 (1,3–1,9)*	1,3 (1,2–1,7)
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,4 (2,7–4,2)	3,2 (2,2–4,2)	3,1 (2,5–3,8)	2,9 (2,2–3,6)
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,2–2,0)	1,5 (1,1–2,1)	1,2 (0,9–1,7)*	1,2 (0,9–1,6)*
Билирубин, ммоль/л	13,0 (10,2–16,4)	12,3 (9,8–15,5)	11,0 (9,0–15,0)	11,0 (9,0–15,0)
АСТ, Ед/л	20,0 (16,0–27,0)	21,0 (16,0–25,0)	19,0 (14,0–24,0)	21,0 (16,0–25,0)
АЛТ, Ед/л	29,0 (20,0–37,0)	26,0 (20,0–35,0)	21,0 (16,0–31,0)	22,0 (16,0–28,0)
ТГ/ХС-ЛПВП, ммоль/л	2,9 (2,0–3,9)	2,7 (1,8–4,1)	1,8 (1,2–2,8)*	1,9 (1,2–3,3)
ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, ммоль/л	2,8 (2,2–3,6)	2,5 (1,6–3,5)	2,2 (1,5–2,7)*	2,2 (1,4–2,8)
АЛТ/АСТ≥1,33, абс. (%)	58 (55)	45 (43)	23 (37)	15 (24)

Примечание. Здесь и далее в табл. 3, 4: * $p<0,05$ в сравнении между группами, ** $p<0,05$ в сравнении внутри группы (тест Колмогорова–Смирнова, при сравнении качественных данных – χ^2 Пирсона).

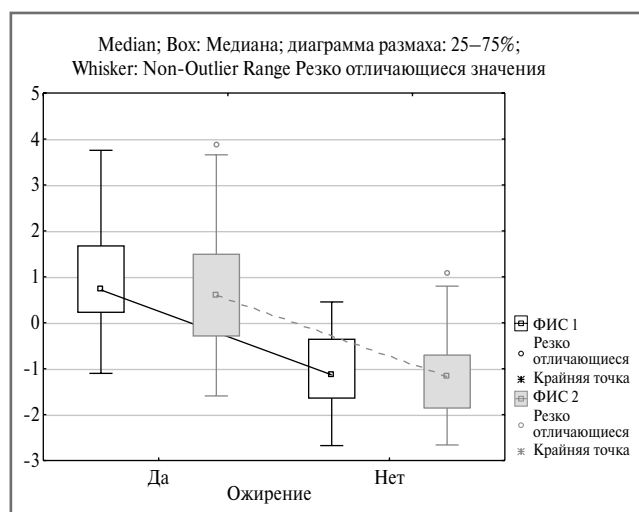


Рис. 1. Значения ФИС у всех пациентов.

Fig. 1. Framingham Steatosis Index Values for all patients.

такие как АЛТ, ТГ, липопротеиды и их соотношение. Это позволило определить ряд диагностических лабораторных критериев для выявления печеночного стеатоза. Соотношения уровней липопротеидов и ТГ были рассчитаны по причине того, что эти отношения описаны в литературе как предикторы ССЗ и метаболического синдрома у детей и подростков [9].

Пациенты с ожирением (табл. 2) имели более значимый высокий средний уровень глюкозы, ТГ, АЛТ и низкий – холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Распространенность повышенной активности АЛТ составила 21% для пациентов с ожирением и 4,8% для пациентов без ожирения. Эти данные подтверждают, что НАЖБП тесно ассоциирована с развитием таких метаболических нарушений, как инсулинорезистентность, СД 2, дислипидемия, у пациентов с ожирением. При этом значения ТГ, АСТ, АЛТ находились в пределах референсных значений.

Пороговое значение 1,33 для отношения АЛТ/АСТ использовалось для выявления стеатоза печени в нашей вы-

борке по аналогии с Фремингемским исследованием [10]. В динамике все показатели снизились, но статистически значимо – только общий холестерин в группе с АГ без ожирения.

Соотношения ТГ, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и ХС-ЛПВП оказались статистически значимо повышены в группе с ожирением, что еще подтверждает наличие у этих пациентов нарушения липидного обмена.

Наиболее интересные результаты получены при подсчете ФИС и соотношения АЛТ/АСТ. Оба этих показателя оказались статистически значимо выше у пациентов с ожирением, что можно в дальнейшем использовать для выявления НАЖБП без использования инвазивных и дорогих исследований.

ФИС оказался статистически значимо выше у пациентов с ожирением – 0,7 (0,2–1,7) против -1,13 (-1,6–0,4) у пациентов без ожирения (рис. 1). В динамике на фоне проводимой терапии этот показатель значимо снизился в обеих группах.

Отношение АЛТ/АСТ статистически значимо оказалось выше у пациентов с ожирением – 1,4 (1,0–1,8) против 1,2 (0,9–1,5) у пациентов без ожирения (рис. 2). В динамике отмечалась тенденция к уменьшению этого показателя.

Динамика обоих показателей указывает на выраженность и регресс стеатоза печени во всех группах.

Для более точного выявления взаимосвязи стеатоза печени с отклонениями в биохимических показателях крови пациенты были поделены на группы в зависимости от наличия/отсутствия стеатоза печени. При этом признаки стеатоза отмечены в группе пациентов с АГ без ожирения 12 (19%), а в группе пациентов с ожирением – не у всех пациентов 77 (73%), что еще раз подтверждает актуальность выявления стеатоза у пациентов с АГ.

Как мы видим из табл. 3, в группе пациентов со стеатозом печени статистически значимо повышены уровни глюкозы, ТГ и отношение ХС-ЛПВП/ХС-ЛПНП. В динамике статистически значимо снизился только уровень общего холестерина в обеих группах.

Соотношения ТГ к ХС-ЛПВП оказались статистически значимо повышены в группе с ожирением, что подтверждает наличие у этих пациентов нарушения ли-

Таблица 3. Динамика биохимических показателей у пациентов с наличием/отсутствием стеатоза
Table 3. Dynamics of biochemical indicators in patients with the presence/absence of steatosis

Показатели	Стеатоз печени		Норма	
	при включении, n=89	через 9 мес, n=81	при включении, n=79	через 9 мес, n=72
Глюкоза, ммоль/л	6,1 (5,5–6,8)	5,9 (5,4–6,6)	5,5 (5,1–6,1)*	5,2 (4,8–5,7)*
Общий холестерин, ммоль/л	5,6 (5,0–6,2)	5,1 (4,5–6,0)**	5,4 (4,7–6,2)	5,0 (4,5–5,8)**
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,0–1,4)	1,2 (1,1–1,4)	1,4 (1,2–1,9)*	1,4 (1,2–1,7)*
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,4 (2,5–4,2)	3,3 (2,2–4,2)	3,2 (2,6–3,9)	3,0 (2,3–3,6)*
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,2–2,1)	1,5 (1,1–2,2)	1,3 (0,9–1,7)*	1,3 (1,0–1,6)*
Билирубин, ммоль/л	12,0 (9,9–15,6)	11,8 (9,6–14,4)	12,0 (10,0–16,3)	12,0 (9,7–16,0)
АСТ, Ед/л	21,0 (16,0–27,0)	20,0 (17,0–26,0)	20,0 (15,0–24,0)	21,0 (16,0–25,0)
АЛТ, Ед/л	29,0 (20,0–37,0)	25,5 (20,0–34,0)	23,0 (18,0–31,0)	23,0 (17,0–29,5)
КФК, Ед/л	103,0 (76,0–163,0)	97,0 (74,0–140,0)	97,5 (79,5–123,5)	94,5 (80,0–127,0)
ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, ммоль/л	2,9 (2,2–3,7)	2,5 (1,7–3,6)	2,2 (1,7–2,8)*	2,2 (1,4–2,9)
АЛТ/АСТ, Ед/л	1,3 (1,0–1,7)	1,2 (0,9–1,8)	1,2 (0,9–1,6)	1,1 (0,8–1,4)*
АЛТ/АСТ≥1,33, абс. (%)	47 (53)	37 (42)	34 (43)	23 (29)

Примечание. КФК – креатинфосфокиназа.

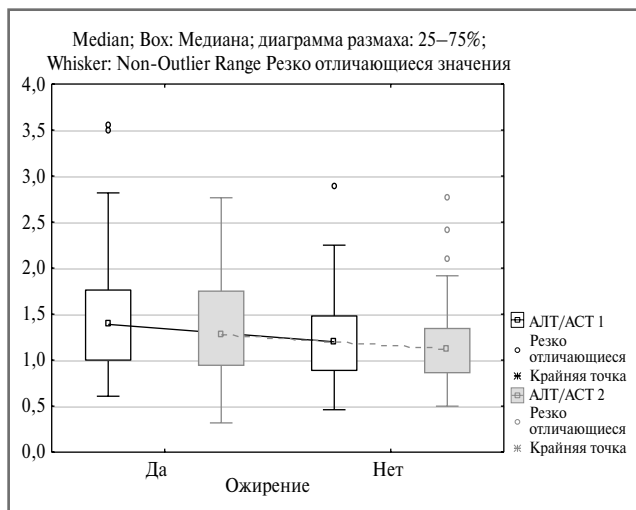


Рис. 2. Значения АЛТ/АСТ.

Fig. 2. Alanine aminotransferase/ Aspartate aminotransferase values.

пидного обмена вне зависимости от сопутствующих заболеваний (рис. 3).

Так же, как и в группе пациентов с АГ и ожирением, ФИС статистически значимо оказался выше у пациентов со стеатозом печени – 0,9 (0,2–1,8) против -0,6 (-1,6–0,1) у пациентов без стеатоза (рис. 4). В динамике на фоне проводимой терапии этот показатель значимо снизился в обеих группах.

С другой стороны, мы проанализировали возможности доплерографии в выявлении нарушений функции печени у пациентов с АГ путем сопоставления показателей печеночной гемодинамики и влияния ожирения на них.

В обеих группах вне зависимости от ожирения были увеличены объемная скорость кровотока, индекс объемного кровотока в воротной вене за 1 мин (ИОКВВ), индексы печеночной артерии – пульсационные и резистивные, что указывает на нарастание внутрипеченочного сосудистого сопротивления на фоне АГ (табл. 4). Печеночный сосудис-

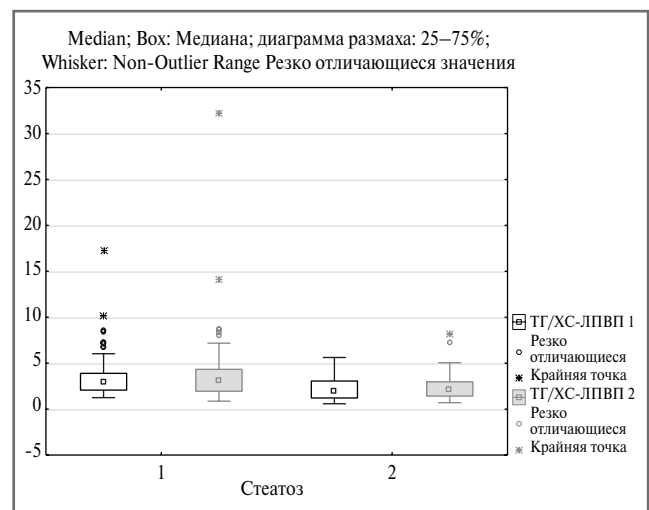


Рис. 3. Значения отношения ТГ к ХС-ЛПВП.

Fig. 3. Triglycerides to high density lipoprotein cholesterol ratio.

тый индекс был ниже нормы, что указывает на значительное ухудшение кровоснабжения печени в обеих группах.

В то же время по мере выявления повышения экзогенности, увеличения размеров печени по данным УЗИ регистрировались статистически значимые изменения в системе воротной вены: низкие скорости кровотока в воротной вене, такие как максимальная, минимальная, средняя, объемная, а также ИОКВВ, ухудшались и показатели артериального кровотока – снижались систолическая и диастолическая линейная скорость кровотока в печеночной артерии.

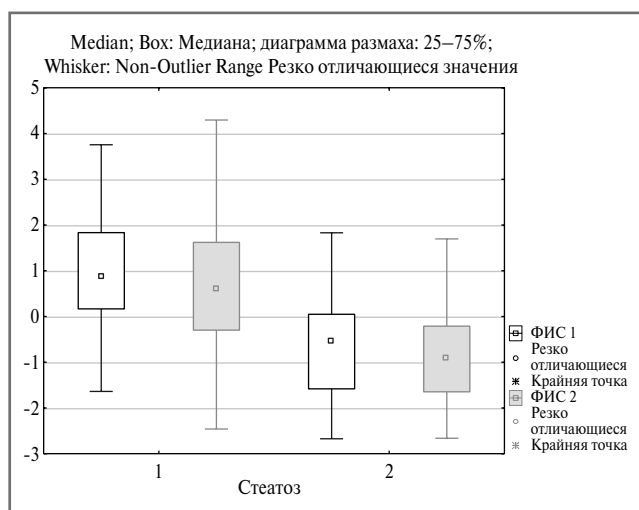
Таким образом, наиболее выраженные изменения отмечены для венозного кровотока в печени.

В динамике в обеих группах статистически значимо уменьшился пульсационный индекс (ПИ) в печеночной артерии, а в группе с ожирением – еще и индекс резистентности (ИР) в печеночной вене, а также увеличились диастолические скорости в селезеночной вене и почечной

Таблица 4. Характеристика печеночного кровотока у больных АГ в зависимости от наличия ожирения**Table 4.** Characteristics of hepatic blood flow in patients with arterial hypertension depending on the presence of obesity

Показатели	АГ + ожирение, n=105		АГ, n=63	
	при включении	через 9 мес	при включении	через 9 мес
Диаметр ВВ, см	10 (10–11)	10 (10–11)	10 (9–11)	10 (10–11)
ВВ, Vmax, см/с	20 (16–24)	20 (17–25)	24 (19–27)*	26 (21–28)*
Vmin, см/с	12 (10–15)	12 (10–16)	13 (10–18)*	15 (11–19)*
ИР ВВ	0,4 (0,3–0,5)	0,4 (0,3–0,5)	0,4 (0,3–0,5)	0,4 (0,3–0,5)
ПИ	1,9 (1,4–2,3)	1,8 (1,4–2,1)	1,8 (1,5–2,3)	1,7 (1,5–2,0)
Средняя скорость, см/с	16 (13–20)	16 (13–20)	19 (15–23)*	20 (16–23)*
Объемная скорость кровотока, мл/мин	769 (358–1333)	758 (458–1447)	1287 (601–2034)*	1363 (936–2018)*
Индекс гиперемии	0,04 (0,03–0,06)	0,04 (0,03–0,06)	0,04 (0,03–0,06)	0,04 (0,03–0,05)
ИОКВВ, мл/м ²	473 (372–595)	489 (355–649)	619 (496–748)*	631 (545–761)*
Печеночный сосудистый индекс, см/с	6,4 (4,6–9,4)	7,4 (5,3–9,3)	8 (5,6–11,0)	9 (7,3–13,7)*
Диаметр ПВ, см	8 (7–9)	8 (7–8)	8 (7–9)	8 (7–9)
ПВ, Vmax, см/с	20 (16–25)	22 (17–27)	23 (18–33)*	26 (20–34)*
Vmin, см/с	9 (7–12)	10 (8–14)	11 (7–15)*	12 (8–15)
ИР ПВ	0,6 (0,4–0,9)	0,7 (0,5–1,4)**	0,9 (0,5–1,4)*	1,3 (0,7–1,4)*
ПИ	2,1 (1,7–2,7)	2,1 (1,7–2,7)	2,2 (1,7–3,0)	2,3 (1,8–3,1)*
Диаметр СВ, см	10 (9–10)	9 (8–10)	9 (8,5–10)	9 (8–9)
СВ, Vmax, см/с	21 (17–24)	21 (17–26)	20 (17–23)	22 (20–25)**
Vmin, см/с	14 (10–17)	15 (11–19)**	13 (10–15)	14 (11–17)
ИР	0,3 (0,2–0,4)	0,3 (0,3–0,4)	0,3 (0,2–0,5)	0,4 (0,3–0,5)
ПИ	1,5 (1,3–1,8)	1,5 (1,3–1,7)	1,4 (1,3–1,8)	1,5 (1,3–1,8)
Диаметр ПА, см	5 (5–6)	5 (5–6)	5 (5–5,1)	5 (5–6)
ПА, Vmax, см/с	77 (67–91)	79 (68–88)	87 (73–93)*	83 (74–90)
ПА, Vmin, см/с	16 (12–19)	17 (13–21)**	20 (16–25)*	21 (17–26)*
ИР	0,8 (0,7–0,9)	0,8 (0,7–0,8)	0,8 (0,7–0,8)	0,7 (0,7–0,8)
ПИ	3,2 (2,1–4,2)	3,0 (2,1–3,7)**	3,2 (1,8–3,8)	2,9 (1,7–3,5)**

Примечание: ВВ – воротная вена, Vmax – максимальная скорость, Vmin – минимальная скорость, ПВ – печеночная вена, СВ – селезеночная вена, ПА – печеночная артерия.

**Рис. 4.** Значения ФИС у пациентов с наличием/отсутствием стеатоза**Fig. 4.** Framingham Steatosis Index values in patients with Steatosis Presence/Absence

артерии, уменьшился процент пациентов с гепатомегалией по данным УЗИ.

Таким образом, нарушения печеночного кровотока наблюдались у всех пациентов, но более выраженные нарушения – у пациентов с ожирением, а в динамике на фоне лечения и соблюдения диеты выявлена четкая тенденция к нормализации печеночного кровотока.

Обсуждение

Установлено, что НАЖБП может присутствовать у пациентов, имеющих уровни аминотрансфераз в пределах нормы [11]. Именно поэтому требуются другие инструменты для выявления стеатоза печени. Одним из них является ФИС.

По мнению исследователей, ФИС является достоверным диагностическим показателем НАЖБП и способен помочь в выявлении пациентов с НАЖБП или с высоким риском ее развития. Кроме того, соотношение АЛТ/АСТ (по сравнению с активностью отдельных ферментов) можно рассматривать в качестве критерия печеночного стеатоза, который стоит использовать в будущих популяционных исследованиях.

Наши данные перекликаются с данными Фремингемского исследования с участием 1181 пациента, у которого стеатоз печени выявлен с помощью компьютерной томографии. В этом исследовании показано, что соотношение АЛТ/АСТ и ФИС коррелирует со стеатозом печени [10].

Роль отношения ТГ/ХС-ЛПВП была представлена Р. Di Bonito и соавт. Они отметили, что этот показатель связан с несколькими кардиометаболическими факторами риска и может использоваться у детей с избыточной массой тела [11].

В других исследованиях показано, что высокое соотношение ТГ/ХС-ЛПВП связано с неблагоприятным сердечно-сосудистым риском и метаболическим профилем. Это соотношение можно использовать для выявления детей и подростков с высоким риском структурных сосудистых изменений и нарушений обмена веществ [12], а также факторов риска развития центрального ожирения и усугубления артериальной жесткости [13].

Мы применили это соотношение у взрослых и получили его статистически значимое отклонение у пациентов с ожирением в сочетании с АГ и наличием стеатоза, что подтверждает возможность использования этого показателя для раннего выявления НАЖБП у взрослых.

Особенностью нашего исследования было изучение гемодинамических изменений у пациентов с АГ в сочетании со стеатозом печени.

Исследований, посвященных НАЖБП, много. Например, исследование, в котором оценивали доплер-показатели кровотока воротной вены и печеночной артерии у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой и получили, что максимальная, средняя, минимальная скорости, ПИ в воротной вене были значительно меньше по сравнению с контрольной группой, что предполагает снижение портального кровотока у пациентов с НАЖБП [14].

При доплеровском исследовании нами скорости кровотока в воротной вене как линейные скорости, так и объемная скорость кровотока, а также ИОКВВ лучше коррелировали с наличием ожирения.

Значительно меньше освещена роль АГ в нарушении печеночного кровотока. Вклад гипертонической болезни и ИБС в НАЖБП показан в российском исследовании. У пациентов с сопутствующей АГ отмечалось повышение удельного веса артериального кровотока, жесткости стенок артериальных сосудов, увеличение индекса артериальной пульсации, свидетельствующие о хроническом повышении давления в системе печеночных артерий, что указывает на ухудшение кровотока в воротной вене. Так, на основании данных объемных скоростей печеночной гемодинамики исследователи пришли к заключению, что значительные изменения претерпевает объемная скорость кровотока в селезеночной вене с тенденцией к снижению объемной скорости в воротной вене в сочетании с отсутствием изменений объемной скорости кровотока в общей печеночной артерии. Все эти изменения способствуют развитию портальной гипертензии [15].

В другом исследовании отмечалось достоверное повышение линейной скорости кровотока воротной вены на фоне проведенного лечения у больных НАЖБП в сочетании с АГ и ИБС [16].

В нашем исследовании статистически значимыми оказались изменения в скоростных показателях воротной, печеночной вен и печеночной артерии. Показатели селезеночной вены значимо не отличались в зависимости от наличия ожирения.

Таким образом, уже на ранней стадии НАЖБП у пациентов с АГ выявляются изменения печеночной гемодинамики в виде повышения сосудистой артериальной жесткости, которая проявляется увеличением индекса артериальной пульсации, что указывает на хроническое повышение давления в системе печеночных артерий, а снижение всех показателей в системе воротной вены и печеночных вен указывает на замедление кровотока в венозной системе, когда отсутствуют какие-либо симптомы фиброза печени.

Заключение

Расчет индексов по результатам рутинного биохимического анализа и УЗИ печени позволит выявлять НАЖБП с большей доступностью и меньшими затратами.

Показатели ФИС, соотношения АЛТ/АСТ, отношения ТГ и ХС-ЛПНП к ХС-ЛПВП могут применяться для ранней диагностики НАЖБП, так как они предсказывают стеатоз печени лучше, чем другие биохимические показатели.

Наличие АГ у пациентов приводит к нарушению печеночного кровотока в виде повышения сосудистой артериальной жесткости и снижению кровотока в системе воротной и печеночных вен, что может привести к развитию фиброза печени, а присоединение ожирения усугубляет эту ситуацию.

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (протокол №05-21 от 20.05.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, protocol №05-21, 20.05.2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

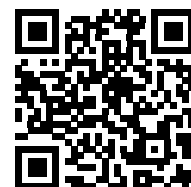
АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИМТ – индекс массы тела
 ИОКВВ – индекс объемного кровотока в воротной вене за 1 мин
 ИР – индекс резистентности
 НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НТУ – нарушение толерантности к углеводам
 ПИ – пульсационный индекс
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ТГ – триглицериды
 ФИС – Фремингемский индекс стеатоза
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
 ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(12):2284-309. DOI:10.1097/HJH.0000000000001961
- Информационный бюллетень ВОЗ об сердечно-сосудистых заболеваниях. Режим доступа: https://www.who.int/ru/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1. Ссылка активна на 14.12.22 [Cardiovascular diseases Overview. Available at: https://www.who.int/ru/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1. Accessed: 14.12.22 (in Russian)].
- Информационный бюллетень ВОЗ об ожирении и избыточном весе. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Ссылка активна на 29.09.2021 [WHO newsletter on obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: 29.09.2021 (in Russian)].
- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-25 [Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, et al. Obesity. Clinical recommendations. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-25 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.4.200832
- Клинические рекомендации EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402 [EASL-EASD-EASO Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402 (in Russian)].
- Ткачев А.В., Тарасова Г.Н., Грошилин В.С., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Ростове-на-Дону: региональные результаты исследования DIREG-2. *Терапевтический архив*. 2016;88(8):59-66 [Tkachev AV, Tarasova GN, Groshilin VS, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients of outpatient practice in Rostov-on-Don: regional results of the DIREG-2 study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(8):59-66 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20168859-66.
- Вовк Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проатерогенное заболевание: диагностика и лечение в общей практике. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2017;25(2):68-79 [Vovk EI. Non-alcoholic fatty liver disease as pro-atherogenic disease: diagnosis and treatment in general practice. *RMJ. Medical Review*. 2017;25(2):68-79 (in Russian)].
- Subichin M, Clanton J, Makuszewski M, et al. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(1):137-41. DOI:10.1016/j.soard.2014.06.015
- Pacifico L, Bonci E, Andreoli G, et al. Association of serum triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with carotid artery intima-media thickness, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(7):737-43. DOI:10.1016/j.numecd.2014.01.010
- Long MT, Pedley A, Colantonio LD, et al. Development and validation of the framingham steatosis index to identify persons with hepatic steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(8):1172-80. DOI:10.1016/j.cgh.2016.03.034
- Di Bonito P, Valerio G, Grugni G, et al. CARDiometabolic risk factors in overweight and obese children in ITALY (CARITALY) Study Group. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(5):489-94. DOI:10.1016/j.numecd.2015.01.012
- Shimizu Y, Nakazato M, Sekita T, et al. Association between hemoglobin and diabetes in relation to the triglycerides-to-high-density lipoprotein cholesterol (TG-HDL) ratio in Japanese individuals: the Nagasaki Islands Study. *Atherosclerosis Intern Med*. 2014;53(8):837-43. DOI:10.2169/internalmedicine.53.1423
- Manco M, Nobili V, Alisi A, et al. Arterial Stiffness, Thickness and Association to Suitable Novel Markers of Risk at the Origin of Cardiovascular Disease in Obese Children. *Int J Med Sci*. 2017;14(8):711-20. DOI:10.7150/ijms.20126
- Balasubramanian P, Boopathy V, Govindasamy E, Venkatesh BP. Assessment of portal venous and hepatic artery haemodynamic variation in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(8):TC07-10. DOI:10.7860/JCDR/2016/20697.8267
- Крахмалова Е.О., Козлов А.П. Состояние портального кровотока у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и сопутствующей кардиоваскулярной патологией. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;3. Режим доступа: <https://s.science-education.ru/pdf/2013/3/51.pdf>. Ссылка активна на 29.09.2021 [Krakhmalova EO, Kozlov AP. State portal blood flow in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease accompanying. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2013;3. Available at: <https://s.science-education.ru/pdf/2013/3/51.pdf>. Accessed: 29.09.2021 (in Russian)].
- Козлов А.П. Портальный кровоток при неалкогольной жировой болезни печени во время лечения. *ScienceRise*. 2014;4(5):17-24 [Kozlov AP. Portal blood flow in non-alcoholic fatty liver disease during treatment. *ScienceRise*. 2014;4(5):17-24 (in Russian)]. DOI:10.15587/2313-8416.2014.30424

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Возобновление антикоагулянтной терапии и риск развития прогноз-определяющих событий у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших большое кровотечение (по данным РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА-2)

Е.С. Кропачева[✉], О.А. Землянская, Е.Н. Кривошеева, Е.П. Панченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Больным с фибрилляцией предсердий высокого тромботического риска, перенесшим большое кровотечение, необходимо стремиться возобновить антикоагулянтную терапию как определяющую прогноз жизни, поскольку смерть у данной категории больных обусловлена не рецидивом фатального кровотечения, а развитием инсульта в случае отмены антикоагулянтной терапии.

Цель. Оценить влияние возобновления антикоагулянтной терапии на риск развития прогноз-определяющих событий (рецидив больших кровотечений, тромботические осложнения и смерть) у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших большие кровотечения.

Материалы и методы. На основании наблюдения в течение года за больными с фибрилляцией предсердий, перенесшими большие кровотечения, оценены частота и факторы, определяющие развитие прогноз-определяющих событий (рецидив больших кровотечений, тромботические осложнения и смерть).

Результаты. После возобновления приема антикоагулянтов частота рецидива больших кровотечений составила 21,7% за год наблюдения, при этом частота фатальных кровотечений – 2,2%. В группе больных, не возобновивших терапию, кровотечения не повторялись. В группе отказа от приема антикоагулянтов частота тромботических осложнений (ишемический инсульт и инфаркт миокарда) была достоверно выше по сравнению с больными, возобновившими терапию (22,2% против 4,4%). Частота смерти от всех причин была достоверно выше в группе больных, не возобновивших антикоагулянтную терапию, и в половине случаев обусловлена сердечно-сосудистыми причинами. Наличие более 5 баллов индекса коморбидности Charlson было предиктором развития суммы всех прогноз-определяющих событий (тромботические осложнения, большие кровотечения и смерть от всех причин).

Заключение. Возобновление антикоагулянтной терапии после развития большого кровотечения у больных с фибрилляцией предсердий позволяет снизить риск тромботических осложнений и смерти ценой повышения риска рецидива нефатальных кровотечений. Особого врачебного внимания требуют полиморбидные пациенты, так как они имеют высокий риск развития всех неблагоприятных событий.

Ключевые слова: возобновление приема антикоагулянтов, большое кровотечение, фибрилляция предсердий

Для цитирования: Кропачева Е.С., Землянская О.А., Кривошеева Е.Н., Панченко Е.П. Возобновление антикоагулянтной терапии и риск развития прогноз-определяющих событий у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших большое кровотечение (по данным РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА-2). Терапевтический архив. 2022;94(12):1374–1380. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201994

© ООО «КОНСУЛЬТИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Resumption of anticoagulant therapy after major bleeding and the risk of negative events in patients with atrial fibrillation (based on REGistry of Long-term AnTithrombotic TherApy-2 – REGATA)

Ekaterina S. Kropacheva[✉], Oxana A. Zemlyanskaya, Elena N. Krivosheeva, Elizaveta P. Panchenko

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Background. It is necessary to strive to resume anticoagulants for patients with atrial fibrillation who have a high risk of thrombosis after the development of large bleeding. Due to the fact that death in these patients is caused not by a recurrence of fatal bleeding, but by the development of stroke in case of refusal of anticoagulant therapy.

Aim. To evaluate the effect of the resumption of anticoagulant therapy on the risk of recurrence of major bleeding, thrombosis and death in patients with atrial fibrillation who have suffered major bleeding.

Materials and methods. To evaluate the frequency of bleeding, thrombosis and death in patients with atrial fibrillation after major bleeding according to prospective follow-up data for one year.

Results. The recurrence rate of major bleeding after the resumption of therapy was 21.7% per year. The frequency of fatal bleeding was 2.2%. In the anticoagulant withdrawal group, the incidence of thrombotic complications (ischemic stroke and myocardial infarction) was significantly higher compared to patients who resumed therapy. The frequency of death from all causes was significantly higher in the group of patients who did not resume anticoagulant therapy. Half of the deaths were due to cardiovascular causes. The presence of more than 5 points of the Charlson Comorbidity Index was a predictor of the development of the sum of all adverse events.

Conclusion. The resumption of anticoagulant therapy after the development of major bleeding in patients with atrial fibrillation reduces the risk of thrombosis and death at a cost, while increasing the risk of recurrence of non-fatal bleeding.

Keywords: resumption of anticoagulants, major bleeding, atrial fibrillation

For citation: Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Krivosheeva EN, Panchenko EP. Resumption of anticoagulant therapy after major bleeding and the risk of negative events in patients with atrial fibrillation (based on REGistry of Long-term AnTithrombotic TherApy-2 – REGATA). Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(12):1374–1380. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201994

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кропачева Екатерина Станиславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. Тел.: +7(916)676-06-95; e-mail: KateKrab@list.ru; ORCID: 0000-0002-3092-8593

[✉]Ekaterina S. Kropacheva. E-mail: KateKrab@list.ru; ORCID: 0000-0002-3092-8593

Введение

Будучи самым распространенным нарушением ритма сердца, фибрилляция предсердий (ФП) связана с повышением риска инсульта и системных эмболий [1, 2]. Назначение пероральных антикоагулянтов позволяет успешно предотвращать развитие тромбоэмболических осложнений, при этом врачу, назначающему антикоагулянты, приходится сталкиваться с развитием больших кровотечений у 2–4% больных в год [3–6]. Риски инсульта и кровотечения у больного с ФП взаимосвязаны, и в большинстве случаев развитие больших кровотечений происходит у больных, имеющих высокий риск тромбоэмболических осложнений. В соответствии с современными представлениями у больного высокого тромботического риска, перенесшего большое кровотечение, необходимо стремиться возобновить прием антикоагулянтов, корректируя модифицируемые факторы риска и выбирая оптимальный препарат. Основываясь на данных метаанализов, в настоящее время определено, что смерть больных данной категории обусловлена не рецидивом фатального кровотечения, а именно развитием инсульта в случае отказа от антикоагулянтов [7, 8]. При этом на практике наибольшее опасение у врачей вызывает именно риск повторного кровотечения. Поэтому возобновление антикоагулянтной терапии (АКТ) – решение сложное, требующее, с одной стороны, настойчивости врача, с другой – мультидисциплинарного подхода, в связи с чем наблюдения в рамках регистров за судьбой больных, переживших большое кровотечение, представляет практический интерес.

Цель исследования – оценка частоты рецидива больших кровотечений, тромбоэмболических осложнений и смерти в течение года у больных с ФП, переживших развитие большого кровотечения на фоне приема перорального антикоагулянта.

Материалы и методы

Данное исследование представляет собой фрагмент одноцентрового проспективного регистра РЕГАТА (РЕГИстр длительной Антитромботической Терапии, NCT043447187), проводимого на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Протокол регистра одобрен локальным этическим комитетом. Набор пациентов с ФП, имеющих показания к АКТ, осуществлялся в период с 1998 по 2017 г. Критерием включения являлось наличие хотя бы одного из факторов риска тромбоэмболических осложнений у больного старше 18 лет с ФП, что служило основанием для назначения перорального антикоагулянта (антагониста витамина К или одного из прямых оральных антикоагулянтов – ПОАК). Всем пациентам на момент включения в исследование назначалась терапия в соответствии с действующими на тот момент клиническими рекомендациями. Наблюдение за больным, получающим антагонисты витамина К, представляло собой ежемесячные визиты в отдел клинических проблем атеротромбоза для осмотра кардиологом и контроля международного нормализованного отношения. Визиты больных, получавших один из ПОАК, осуществлялись 1 раз в 6 мес, телефонные контакты – каждые 3 мес.

В соответствии с поставленной целью «отправной точкой» послужило развитие у больного с ФП, получающего пероральный антикоагулянт и включенного в регистр РЕГАТА, большого кровотечения, согласно критериям исследования GARFIELD AF [9], сопровождающегося хотя бы одним из нижеперечисленного: снижением гемоглобина на ≥ 2 г/дл, или потребностью в гемотрансфузии ≥ 2 доз крови, или имеющего клинически значимую локализацию (внутричерепное, интраспинальное, внутриглазное, тампонада сердца, внутрисуставное, внутримышечное с развитием синдрома сдавления, ретроперитонеальное). В течение года наблюдения после развития кровотечения фиксировались **прогноз-определяющие негативные события: тромботические осложнения** (ишемический инсульт/системные эмболии, острый коронарный синдром), **большие кровотечения** по критериям регистра GARFIELD [9] и **смерть от любых причин**.

Для всех больных помимо риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc и геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED был рассчитан индекс коморбидности Charlson в соответствии с оригинальным источником [10].

Исходная клиническая характеристика больных

Всего в регистр включены 510 больных с ФП высокого тромбоэмболического риска (307 мужчин, медиана возраста 67 лет), получающих пероральные антикоагулянты. Подробно когорта больных описана нами ранее [11–13]. За время наблюдения зарегистрировано 66 больших кровотечений, одно из которых было фатальным (геморрагический инсульт). Настоящий фрагмент включает результаты годового проспективного наблюдения за 65 больными, перенесшими нефатальные большие кровотечения. Их краткая клиническая характеристика представлена в **табл. 1**.

Статистика

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета программ Statistica 10.0 и MedCalc 10.0.

Частота неблагоприятных событий представлена в процентах. Непараметрические количественные признаки приведены в виде медианы и интерквартильного размаха (ИКР). Кривые выживаемости построены с помощью метода Каплана–Мейера. Поиск оптимального значения, предсказывающего риск развития конечных точек, проводили с помощью ROC-анализа (критерий Делонга) с определением отрезного значения. Для оценки достоверности межгрупповых различий использованы критерий χ^2 , критерий Стьюдента и критерий Манна–Уитни. Для определения прогностической значимости показателей использовали модель логистической регрессии. Статистически значимыми признавали значения при $p < 0,05$.

Результаты

1. Возобновление АКТ у больных, перенесших большое кровотечение, и судьба больных в течение года наблюдения

Из 65 больных, перенесших большое кровотечение, возобновили прием антикоагулянтов 46 (70,8%) пациентов.

Землянская Оксана Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0003-4035-2943

Кривошеева Елена Николаевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0003-1146-9974

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

Oxana A. Zemlyanskaya. ORCID: 0000-0003-4035-2943

Elena N. Krivosheeva. ORCID: 0000-0003-1146-9974

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

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с ФП, перенесших нефатальные большие кровотечения на фоне терапии пероральными антикоагулянтами (n=65)**Table 1.** Clinical characteristics of patients with atrial fibrillation who suffered nonfatal major bleeding during oral anticoagulant therapy (n=65)

Показатель	n (%) или Me [ИКР 25%; 75%]
Возраст, лет	69 [65; 74]
Мужчины, n (%)	36 (55,4)
Медиана длительности АКТ до развития первого большого кровотечения, дни	518 [31,3; 1857]
Локализация большого кровотечения, n (%):	
желудочно-кишечное	32 (49,2)
внутричерепное	3 (4,6)
макрогематурия	16 (24,6)
иная локализация	14 (21,5)
Ишемический инсульт/системная эмболия/ТИА в анамнезе, n (%)	15 (23,1)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	21 (32,3)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	23 (35,4)
Артериальная гипертензия, n (%)	55 (84,6)
Сахарный диабет, n (%)	17 (26,2)
Балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASC	4 [3; 5]
Балл по шкале HAS-BLED	3 [2; 4]
Балл индекса коморбидности Charlson	5 [3; 6]
Принимаемый антикоагулянт на момент кровотечения:	
варфарин, n (%)	52 (80)
один из ПОАК, n (%)	13 (20)
Монотерапия антикоагулянтом в момент развития кровотечения, n (%)	43 (66,1)
Сочетание антикоагулянта с одним или двумя антикоагулянтами в момент развития кровотечения, n (%):	
двойная терапия, n (%)	10 (15,4)
тройная терапия, n (%)	12 (18,5)

Примечание. ТИА – транзиторная ишемическая атака.

При этом больше чем в 1/2 случаев (у 30 пациентов) был возобновлен прием того же антикоагулянта. С появлением на российском фармацевтическом рынке ПОАК стала возможна смена на них варфарина, осуществленная после большого кровотечения у 13 больных. В 1 случае был заменен один ПОАК на другой, а у 2 больных, у которых развитие большого кровотечения было связано со сменой варфарина на ПОАК, после кровотечения возобновлен прием варфарина.

Медиана времени от развития кровотечения до возобновления терапии составила 7 [3; 14] дней. Зависимости принятия решения о возобновлении АКТ от локализации кровотечения не отмечено.

В течение дальнейшего годового наблюдения за больными зарегистрировано 6 тромботических событий (4 ишемических инсульта и 2 инфаркта миокарда) и 10 повторных

Таблица 2. Частота больших кровотечений, тромботических осложнений и смерти у больных после перенесенного большого кровотечения**Table 2.** The frequency of major bleeding, thrombotic complications and death in patients after major bleeding

Прогноз-определяющее событие, n (%)	Антикоагулянты возобновлены, n=46	Антикоагулянты не возобновлены, n=19	p
Рецидив большого кровотечения	10 (21,7)	0	0,0275
в т.ч. фатальное кровотечение	1 (2,2)	0	
Тромботические осложнения, всего:	2 (4,4)	4 (22,2)	0,0068
ишемический инсульт	1 (2,2)	3 (15,8)	0,0715
инфаркт миокарда	1 (2,2)	1 (5,3)	0,5024
Сердечно-сосудистая смерть	0	4 (21,1)	0,0221
Не сердечно-сосудистая смерть	2 (4,4)	1 (5,3)	1,0000
Смерть от всех причин	3 (6,5)	5 (26,3)	0,0410

больших кровотечений. Всего за год умерли 8 пациентов: в 4 случаях смерть была связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2 ишемических инсульта и 1 из инфарктов были фатальными, 1 смерть наступила от прогрессирования сердечной недостаточности), 1 случай фатального кровотечения и 3 случая смерти, не связанной с сердечно-сосудистыми причинами (онкологическое заболевание, инфекция). Частота прогноз-определяющих событий, составивших конечную точку, представлена в табл. 2.

2. Влияние возобновления АКТ на риск рецидива больших кровотечений

Частота рецидивирования кровотечений у больных, возобновивших прием антикоагулянтов, составила 21,7% за год наблюдения. Фатальным было 1 кровотечение. В 8 из 10 случаев рецидив был той же локализации, что и первое событие. Среди пациентов, не возобновивших прием АКТ, кровотечения не рецидивировали ни в одном случае.

Построение кривых Каплана–Мейера подтвердило данные однофакторного анализа о достоверной ассоциации возобновления терапии с рецидивом кровотечения. Как продемонстрировано на рис. 1, а, доля больных, переживших период наблюдения без развития больших кровотечений, была достоверно ниже среди больных, возобновивших прием антикоагулянтов (0,78 против 1,0; критерий log-rank 0,0424).

Отдельно проанализирована группа из 16 больных со сменой антикоагулянта. В нее вошли 13 пациентов, которым варфарин был заменен на ПОАК, 1 больной, у которого один ПОАК был заменен на другой, и у 2 больных, наоборот, в связи с кровотечением на фоне ПОАК была возобновлена терапия варфарином. Построение кривых

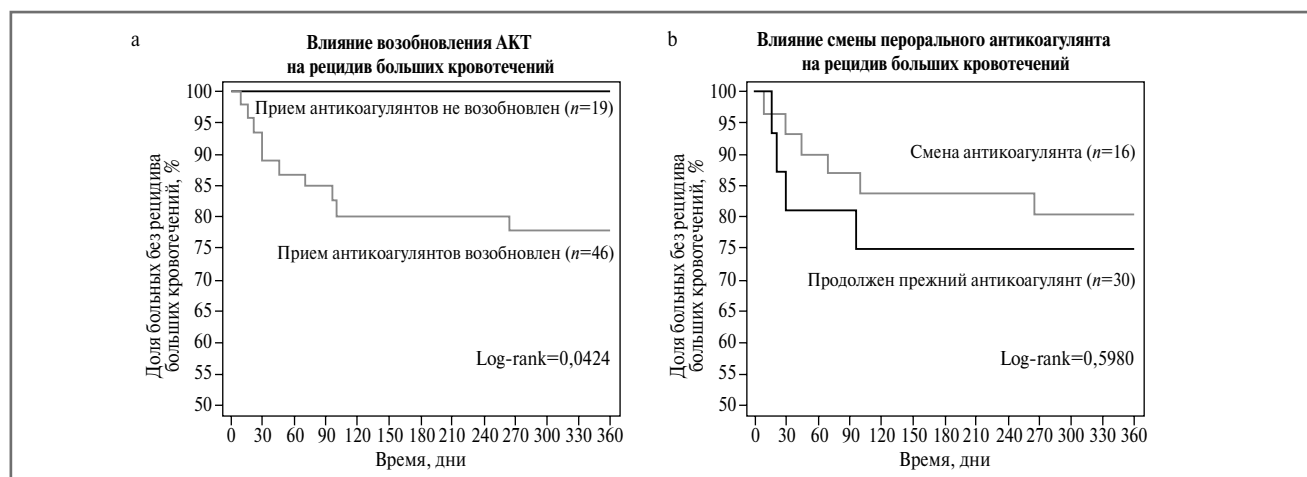


Рис. 1. Доля больных, переживших период наблюдения без рецидива больших кровотечений, возобновивших и не возобновивших АКТ (а) в зависимости от смены антикоагулянта (б).

Fig. 1. The proportion of patients who survived the follow-up period without recurrence of major bleeding in the groups who resumed and did not resume anticoagulant therapy (а) and depending on the change of anticoagulant (б).

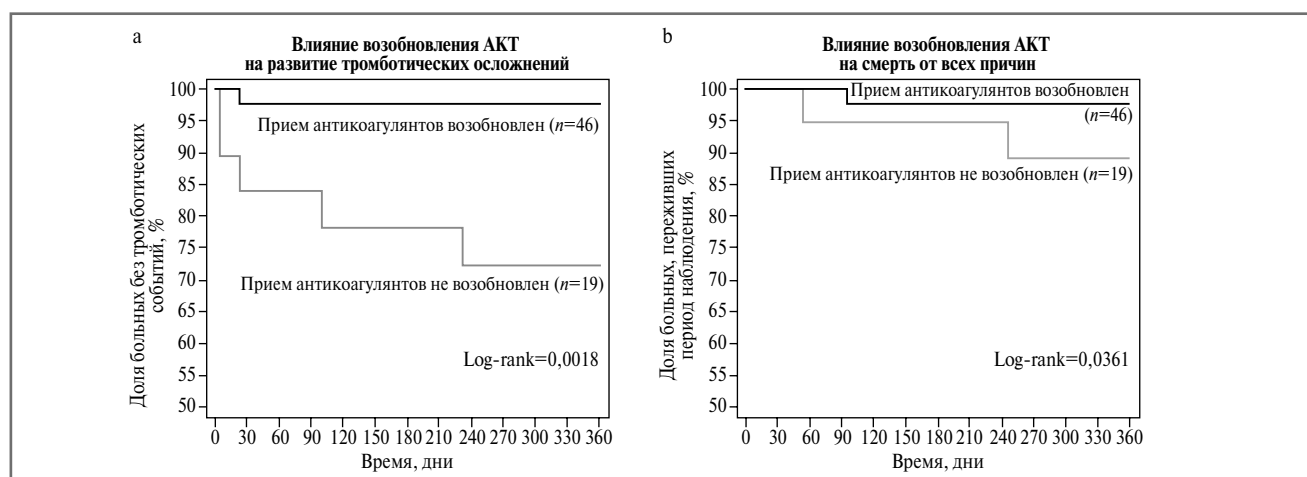


Рис. 2. Доля больных, переживших период наблюдения без развития тромботического события (а) и смерти от всех причин (б), возобновивших и не возобновивших АКТ (кривые Каплана–Мейера).

Fig. 2. The proportion of patients who survived the observation period without the development of a thrombotic event (а) and death from all causes (б) in the groups who resumed and did not resume anticoagulant therapy (Kaplan–Meyer curves).

Каплана–Мейера показало, что достоверного влияния на повышение безопасности лечения смена антикоагулянта не оказала (рис. 1, б).

3. Влияние возобновления АКТ на риск тромботических событий и смерти

Частота тромботических событий у больных, не возобновивших прием антикоагулянтов, составила 22,2% за год наблюдения. Из 4 тромботических осложнений (3 ишемических инсульта и 1 инфаркт) 3 события были фатальными. Медиана времени до развития тромботического события после большого кровотечения составила 24 [10,5; 81] дня. Построение кривых Каплана–Мейера (рис. 2, а) показало, что доля пациентов, переживших период наблюдения без развития тромботических событий, достоверно ниже в группе отказа от АКТ по сравнению с теми, у кого терапия была возобновлена (0,72 против 0,91; критерий log-rank 0,0018).

Анализ причин смерти 8 пациентов показал, что развитие фатального кровотечения отмечалось лишь в 1 случае, а в 1/2 случаев смерть была связана с сердечно-сосудистыми причинами у больных, не возобновивших АКТ.

Построение кривых Каплана–Мейера (рис. 2, б) показало, что доля больных, переживших период наблюдения, учитывая смерть от всех причин, была достоверно выше в группе больных, возобновивших АКТ, по сравнению с теми, кто не продолжил терапию (0,93 против 0,72; критерий log-rank 0,0361).

4. Определение клинических фактов, ассоциированных с развитием всех прогноз-определяющих событий

С целью определения клинических факторов, ассоциированных с развитием суммы всех неблагоприятных событий (сумма всех конечных точек), проанализированы исходные клинические факторы. По данным множественной регрессии, единственным предиктором развития суммы всех прогноз-определяющих событий, объединившей тромботические, геморрагические осложнения и смерть от всех причин, оказалось количество баллов индекса коморбидности Charlson >5 ($t=3,1222$; $p=0,0027$). Построение кривых Каплана–Мейера (рис. 3) показало, что доля больных, переживших период наблюдения без развития неблагоприятных событий, была достоверно ниже среди

пациентов, имевших более 5 баллов индекса коморбидности Charlson, по сравнению с группой имевших ≤ 5 баллов (0,84 против 0,58; критерий log-rank 0,0182).

Обсуждение

С момента публикации результатов метаанализа 2015 г. стали доступны систематизированные данные, подтверждающие, что возобновление АКТ после большого кровотечения положительно сказывается на судьбе пациента с ФП [7]. При достоверном повышении риска рецидива кровотечения оказалось, что смерть этих больных связана не с фатальным кровотечением, а с развитием фатальных тромбоэмболических осложнений. Метаанализ 2020 г., включивший помимо сведений о терапии антагонистами витамина К данные о возобновлении ПОАК, целиком воспроизвел полученные ранее данные [8]. Тем не менее решиться на возобновление терапии в условиях рутинной практики подчас сложно. В этой связи наше небольшое когортное исследование представляет интерес, демонстрируя возможность подобного решения на практике.

Важно понимать, что риск повторного кровотечения не нивелируется в случае отказа от АКТ, так, обсервационные исследования свидетельствуют о риске рецидива кровотечений с частотой 3–5% в течение 90 дней после желудочно-кишечного кровотечения у этой категории больных [14]. В нашем исследовании у больных, которым не возобновили АКТ, рецидивов кровотечений не было, что, вероятно, связано с небольшим объемом выборки. Среди же пациентов, продолживших прием антикоагулянтов, каждый 5-й перенес повторное большое кровотечение. Понимая крайнюю важность возобновления приема антикоагулянтов, важно понимать, что мерами профилактики рецидива являются поиск и устранение источника кровотечения и коррекция модифицируемых факторов риска. Возможность смены варфарина на ПОАК положительно сказывается на доле пациентов, которым удастся возобновить терапию. Тем не менее наше исследование показывает, что в подавляющем большинстве случаев рецидив кровотечения был той же локализации, что и первое кровотечение, что подтверждает необходимость настороженности в отношении рецидива кровотечения из установленного ранее источника.

Наше исследование демонстрирует, что доля пациентов, переживших период наблюдения без развития тромбоэмболических событий, была достоверно ниже среди больных, отказавшихся от антикоагулянтов, по сравнению с теми, у кого терапия была возобновлена. Несмотря на малочисленность нашего исследования, оно полностью воспроизводит крупные когортные исследования, демонстрирующие, что больные с ФП, которым не удалось возобновить прием антикоагулянтов, умирают не от фатального кровотечения, а от сердечно-сосудистых причин. В нашей работе среди 8 летальных случаев только один был связан с развитием фатального рецидивирующего кровотечения.

Оптимальные сроки возобновления АКТ после серьезного кровотечения, по мнению большинства экспертов, – в течение первых 2 нед после кровотечения. Данные сроки установлены исходя из того, что большинство тромбоэмболических осложнений происходит по истечении 2 нед после прекращения приема антикоагулянтов. Так, в исследовании А. Мажед и соавт. [15], в котором в качестве оптимального времени возобновления обозначен период между 3 и 6-й неделями после кровотечения, летальность составила 42%. Основываясь на этих исследованиях, большинство экспертов сходятся во мнении, что оптимальным является возобновление АКТ в течение 7 дней после

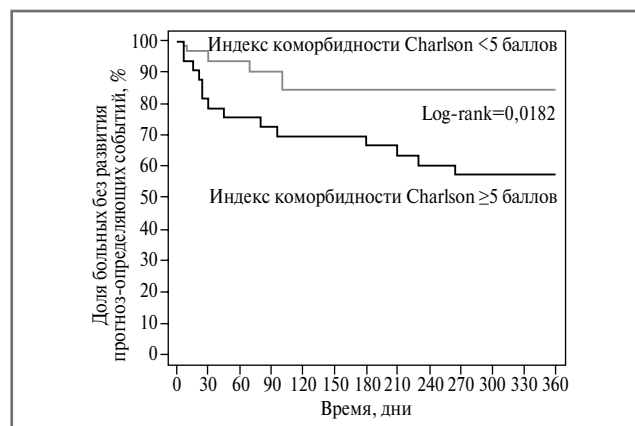


Рис. 3. Доля больных, переживших период наблюдения без развития суммы всех прогноз-определяющих событий (большие кровотечения, тромботические осложнения и смерть от любой причины), в зависимости от индекса коморбидности Charlson (кривые Каплана–Мейера).

Fig. 3. The proportion of patients who survived the follow-up period without the development of the sum of all prognostic events (major bleeding, thrombotic complications and death from any cause), depending on the Charlson comorbidity index (Kaplan–Meyer curves).

кровотечения [1, 2, 16, 17]. В нашем исследовании медиана длительности отмены антикоагулянтов до развития тромботического осложнения составила 24 дня, при этом среди пациентов, возобновивших прием антикоагулянтов, медиана времени до начала терапии составила 7 сут.

ФП представляет собой полиморбидное заболевание, что делает актуальной оценку бремени сопутствующей патологии, в первую очередь как определяющей фармакокинетику антикоагулянтов и потенциальных источников кровотечений. Очевиден факт, что риск тромботических событий и смерти будет прямо пропорционален степени коморбидности, это для больных с ФП иллюстрируют исследования [18–21]. Однако обратной стороной соматической отягощенности является приверженность терапии как среди пациентов, так и среди врачей. Так, наше прошлое исследование показало прогностическое значение индекса коморбидности Charlson в отношении недостижения адекватной антикоагуляции при терапии варфарином [22]. А в исследовании [18] показано, что исходное назначение и отмена АКТ обратно пропорциональны индексу коморбидности, иллюстрируя, что врачи чаще откажутся от применения антикоагулянтов у более тяжелых больных, необоснованно считая риск кровотечений выше риска инсульта у этих больных. Драматичность такого подхода демонстрирует наше небольшое исследование. При анализе судьбы пациентов в течение года после большого кровотечения показано, что частота суммы всех неблагоприятных событий достоверно выше среди пациентов, имевших более 5 баллов индекса коморбидности Charlson. Настоящие рекомендации [1, 2] предписывают четкий регламент контроля за пациентами с ФП, уделяя особое внимание пожилым пациентам, а также при проявлении старческой астении. Практически важно помнить, что, несмотря на ассоциацию бремени коморбидности с возрастом, необходимо оценивать соматическую отягощенность у всех пациентов с ФП с целью максимальной коррекции потенциально модифицируемых факторов риска, в том числе при принятии решения о возобновлении приема антикоагулянтов

после кровотечения с созданием персонифицированного регламента наблюдения.

Ограничения исследования

Основное ограничение – немногочисленность выборки больных, перенесших большое кровотечение, в основу которой легли данные одноцентрового регистра пациентов с ФП высокого тромбоэмболического и геморрагического риска, за которыми осуществляется тщательное наблюдение, включающее коррекцию не только АКТ, но и всех других факторов риска.

Заключение

У больных с ФП, перенесших большие кровотечения, возобновить АКТ удалось в 70,8% случаев. Частота рецидивирования больших кровотечений у больных, возобновивших прием антикоагулянтов, составила 21,7% за год наблюдения, при этом частота фатальных кровотечений – 2,2%. Частота тромбоэмболических осложнений (ишемический инсульт и инфаркт миокарда) в течение года наблюдения в группе больных, не возобновивших прием антикоагулянтов, была достоверно выше и составила 22,2% по сравнению с 4,4% среди больных, возобновивших терапию. Частота смерти от всех причин была достоверно выше в группе больных, не возобновивших АКТ, и составила 26,3% против 6,5% среди возобновивших терапию. В 1/2 случаев смерть была связана с сердечно-сосудистыми причинами у больных, не возобновивших АКТ. Фактором, достоверно влияющим на развитие суммы всех прогноз-определяющих событий (тромбоэмболические осложнения, большие кровотечения и смерть от всех причин), оказалась высокая степень коморбидности, определенная как наличие более 5 баллов индекса коморбидности Charlson.

Возобновление АКТ после развития большого кровотечения у больных с ФП определяет прогноз жизни. Отказ от антикоагулянтов достоверно повышает риск смерти за счет увеличения риска тромбоэмболических событий. Все больные, которым возобновляется прием антикоагулянтов после большого кровотечения, требуют активного внимания врача, а в особенной зоне риска находятся полиморбидные пациенты, для которых повышен риск всех неблагоприятных событий.

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

АКТ – антикоагулянтная терапия
ИКР – интерквартильный размах

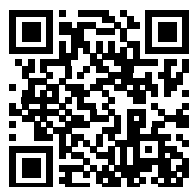
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты
ФП – фибрилляция предсердий

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;00:1-125. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):190-260 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EY, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):190-260 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594
- Wieloch M, Sjölander A, Frykman V, et al. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thromboembolic complications from the national quality registry Auricula. *Eur Heart J*. 2011;32(18):2282-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehr134
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(15):955-96. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, et al. Rates, management and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124(6):955-62. DOI:10.1182/blood-2014-03-563577.124:955-962
- Testa S, Ageno W, Antonucci E, et al. Management of major bleeding and outcomes in patients treated with direct oral anticoagulants: results from the START-Event registry. *Internal and Emergency Medicine*. 2018;13(7):1051-8. DOI:10.1007/s11739-018-1877-z
- Chai-Adisaksotha C, Hillis C, Monreal M, et al. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2015;114(4):819-25. DOI:10.1160/TH15-01-0063
- Tapaskar N, Ham SA, Micic D, Sengupta N. Restarting warfarin vs direct oral anticoagulants after major gastrointestinal bleeding and associated outcomes in atrial fibrillation: a cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020. DOI:10.1007/s10620-020-06248-9
- Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *Am Heart J*. 2012;163(1). DOI:10.1016/j.ahj.2011.09.011
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
- Кропачева Е.С., Старовойтова А.И., Землянская О.А., и др. Препятствия развития геморрагических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий, длительно получающих терапию варфарином. *Кардиологический вестник*. 2020;37 [Kropacheva ES, Staroverova AI, Zemlyanskaya OA, et al. Predictors of the development of hemorrhagic complications in patients with atrial fibrillation receiving long-term warfarin therapy. *Kardiologicheskii vestnik*. 2020;37 (in Russian)].
- Кропачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П., и др. Безопасность длительной терапии варфарином: частота кровотечений

- и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 15-летнего наблюдения). *Атеротромбоз*. 2017;1:145-62 [Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Panchenko EP, et al. Safety of long-term therapy with warfarin: hemorrhage frequency and clinical predictors (results of a prospective 15-year follow-up). *Aterotromboz* = *Atherothrombosis*. 2017;1:145-162 (in Russian)]. DOI:10.21518/2307-1109-2017-1-28-32
13. Кривошеева Е.Н., Крощаева Е.С., Панченко Е.П., Самко А.Н. Тромботические и геморрагические осложнения у больных фибрилляцией предсердий, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):38-46 [Krivoshcheva EN, Kropacheva ES, Panchenko EP, Samko AN. Thrombotic and hemorrhagic complications in atrial fibrillation patients, undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Tерапевтический архив (Ter. Arkh.)*. 2019;91(9):38-46 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.09.000297
14. Xu Y, Siegal DM. Anticoagulant-associated gastrointestinal bleeding: Framework for decisions about whether, when and how to resume anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2021;19(10):2383-93. DOI:10.1111/jth.15466
15. Majeed A, Wallvik N, Eriksson J, et al. Optimal timing of vitamin K antagonist resumption after upper gastrointestinal bleeding. *J Thromb Haemost*. 2017;117:491-9. DOI:10.1160/TH16-07-0498
16. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;3(10):1612-76. DOI:10.1093/europace/euab065
17. Little D, Chai-Adisaksopha C, Hillis C, et al. Resumption of anticoagulant therapy after anticoagulant-related gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2019;175:102-9. DOI:10.1016/j.thromres.2019.01.020
18. Proietti M, Marzona I, Vannini T, et al. Long-Term Relationship Between Atrial Fibrillation, Multimorbidity and Oral Anticoagulant Drug Use. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(12):2427-36. DOI:10.1016/j.mayocp.2019.06.012
19. Currie CJ, McEwan P, Emmas C, et al. Anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation: an evaluation of stability and early factors that predict longer-term stability on warfarin in a large UK population. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(12):1905-13. DOI:10.1185/030079905X75050
20. Williams BA, Evans MA, Honushefsky AM, Berger PB. Clinical prediction model for time in therapeutic range while on warfarin in newly diagnosed atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e006669. DOI:10.1161/JAHA.117.006669
21. Nicolau AM, Corbalan R, Nicolau JC, et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin according to the burden of diseases in patients with atrial fibrillation: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(3):167-75. DOI:10.1093/ehjcvp/pvz061
22. Крощаева Е.С., Землянская О.А., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Прогностическая значимость индекса SAME-TT2R2 и индекса коморбидности Charlson в отношении недостижения целевого уровня антикоагуляции и риска развития тромботических событий у больных, получающих терапию варфарином (результаты проспективного 10-летнего наблюдения). *Кардиологический вестник*. 2019;14(1):23-32 [Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Dobrovolsky AB, Panchenko EP. Prognostic value of the SAME-TT2R2 index and Charlson Comorbidity Index for the non-target anticoagulation and risk of thrombotic events in warfarin-treated patients (results of 10-years prospective study). *Kardiologicheskii vestnik*. 2019;14(1):23-32 (in Russian)]. DOI:10.17116/Cardiobulletin20191401123

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

Фармакоэпидемиологический анализ антигипертензивной терапии у лиц старших возрастных групп с синдромом старческой астении

Е.А. Давыдов^{✉1}, Р.А. Яскевич^{1,2}

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

²Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения РАН», Красноярск, Россия

Аннотация

Цель. Провести фармакоэпидемиологическое исследование для определения особенностей антигипертензивной терапии у пациентов старших возрастных групп с синдромом старческой астении (ССА) и соответствия этой терапии современным клиническим рекомендациям.

Материалы и методы. В исследование включены 146 пациентов обоего пола с диагнозом артериальной гипертензии (АГ) I–III стадии, проходивших стационарное лечение в терапевтическом отделении КГБУЗ «Красноярский краевой госпиталь для ветеранов войн». Исследуемые разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 55 пациентов пожилого возраста (Всемирная организация здравоохранения, 2012) с АГ и ССА. Во 2-ю группу вошли 35 пациентов старческого возраста (Всемирная организация здравоохранения, 2012) с АГ и ССА. Группа сравнения состояла из 56 пациентов от 60 до 84 лет с АГ без ССА. Оценку проводимой фармакотерапии проводили по выпискам историй болезней стационарных больных.

Результаты. Наиболее часто принимаемыми группами гипотензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп с АГ и ССА, по данным исследования, являются диуретики и β -адреноблокаторы (β -АБ). Диуретики принимали 88,6% пациентов пожилого возраста и 83,6% пациентов старческого возраста. Основными комбинациями антигипертензивных лекарственных средств у пациентов с АГ и ССА являлись: двухкомпонентная схема сочетания ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретика, трехкомпонентная схема сочетания ИАПФ, β -АБ и диуретика, четырехкомпонентные схемы сочетания ИАПФ, β -АБ, блокатора кальциевых каналов и диуретика, а также сочетания блокатора рецепторов ангиотензина II, β -АБ, блокатора кальциевых каналов и диуретика с комбинированными лекарственными средствами.

Заключение. Назначаемая гипотензивная терапия у пациентов старших возрастных групп с АГ и ССА в большинстве случаев представлена комбинацией нескольких лекарственных средств. Многие пациенты принимают трехкомпонентные схемы гипотензивной терапии. Статистически значимых различий между пациентами старших возрастных групп с АГ и ССА и пациентами с АГ без ССА не выявлено, в связи с чем можно сделать вывод о том, что наличие ССА не влияет на тактику лечения АГ и независимо от наличия или отсутствия ССА пациенты получают одинаковую гипотензивную терапию, что противоречит существующим клиническим рекомендациям.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, синдром старческой астении, пожилой и старческий возраст, гипотензивная терапия, фармакоэпидемиологический анализ

Для цитирования: Давыдов Е.А., Яскевич Р.А. Фармакоэпидемиологический анализ антигипертензивной терапии у лиц старших возрастных групп с синдромом старческой астении. Терапевтический архив. 2022;94(12):1381–1386. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201982

© ООО «КОНСУЛЬТИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Введение

Рассматривая фармакологическое лечение артериальной гипертензии (АГ) у пациентов старших возрастных групп с синдромом старческой астении (ССА), можно с уверенностью сказать, что на сегодняшний день существует достаточно тонкая грань между обеспечением «пользы и вреда» от проводимой медикаментозной терапии, где находится эта грань, до настоящего времени неизвестно [1–3]. Несмотря на широкое использование гипотензивных средств среди данной категории населения [4–6], существуют заметные различия между международными рекомендациями и мнениями экспертов о необходимости и выборе тактики лечения, целевом уровне артериального давления (АД), а также предпочтительном классе гипотензивных лекарственных средств [2, 7, 8].

В качестве базовой антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов старших возрастных групп с АГ и ССА рекомендованы пять основных классов лекарственных препаратов, использующихся для лечения АГ у лиц более молодого возраста (до 60 лет), а также у лиц старших возрастных групп с АГ без ССА: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА-II), блокаторы кальциевых каналов – БКК (антагонисты кальция) – АК, β -адреноблокаторы (β -АБ), а также тиазидные и тиазидоподобные диуретики [9, 10].

ИАПФ хорошо зарекомендовали себя в лечении изолированной систолической АГ [11], а также аспирационной пневмонии у пациентов старшего возраста. Имеются данные, подтверждающие их благоприятное действие у данной группы пациентов [12].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Давыдов Евгений Леонардович** – д-р мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». Тел.: +7(906)974-54-29; e-mail: devgenii@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7765-2726

Яскевич Роман Анатольевич – д-р мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», вед. науч. сотр. Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера – обособленного подразделения ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. ORCID: 0000-0003-4033-3697

✉ **Evgeny L. Davidov.** E-mail: devgenii@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7765-2726

Roman A. Yaskevich. ORCID: 0000-0003-4033-3697

Pharmacoepidemiological analysis of antihypertensive therapy in older age groups with senile asthenia syndrome

Evgeny L. Davidov^{✉1}, Roman A. Yaskevich^{1,2}

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

²Research Institute of Medical Problems of the North – a separate division of Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center” Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

Aim. To conduct a pharmacoepidemiological study to determine the characteristics of antihypertensive therapy in older patients with senile asthenia syndrome (SSA) and compliance of this therapy with modern clinical recommendations.

Materials and methods. The study included 146 patients diagnosed with stage I–III hypertension who underwent inpatient treatment in the therapeutic department of the Krasnoyarsk Regional Hospital for War Veterans, the subjects were divided into two groups. The first group included 55 elderly patients (WHO, 2012) with hypertension and SSA. The second group included 35 elderly patients (WHO, 2012) with hypertension and SSA. The comparison group consisted of 56 patients aged 60 to 84 years with hypertension without SSA. Evaluation of the pharmacotherapy was carried out based on extracts from the medical histories of inpatient patients.

Results. The most commonly taken groups of antihypertensive drugs in patients of older age groups with hypertension and SSA according to the study are diuretics and β -blockers. Diuretics were taken by 88.6% of elderly patients and 83.6% of senile patients. The main combinations of antihypertensive drugs in patients with hypertension and SSA were: a two-component scheme of combination of an ACE inhibitor and a diuretic, a three-component scheme of combination of an ACE inhibitor, a β -blocker and a diuretic, four-component schemes of combination of an ACE inhibitor, a β -blocker, a calcium channel blocker and a diuretic, as well as a combination of an angiotensin II receptor blocker, a β -blocker, calcium channel blocker and diuretic with combined medications.

Conclusion. The prescribed antihypertensive therapy in patients of older age groups with hypertension and SSA in most cases is represented by a combination of several drugs. Many patients take three-component antihypertensive therapy regimens. There were no statistically significant differences between patients of older age groups with hypertension and SSA, as well as patients of older age groups with hypertension without SSA. Therefore, it can be concluded that the presence of senile asthenia syndrome does not affect the tactics of treatment of hypertension and regardless of the presence or absence of SSA, patients receive the same hypotensive therapy, which contradicts existing clinical guidelines.

Keywords: arterial hypertension, senile asthenia syndrome, elderly and senile age, hypotensive therapy, pharmacoepidemiological analysis

For citation: Davidov EL, Yaskevich RA. Pharmacoepidemiological analysis of antihypertensive therapy in older age groups with senile asthenia syndrome. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(12):1381–1386. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201982

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики рекомендуются пациентам, имеющим риск развития переломов [13]. В исследовании HUYET (HUYertension in the Very Elderly Trial), проведенном с участием пациентов в возрасте 80 лет и старше, тиазидоподобный диуретик (индапамид) использовался в качестве лекарственного средства 1-й линии, а его сочетание с ИАПФ (периндоприл) назначено у 3/4 пациентов, получавших активное лечение. Наблюдалось значительное снижение частоты переломов в группе активной терапии по сравнению с группой плацебо [14].

Снижение риска развития инсульта и деменции у пациентов пожилого и старческого возраста является ключевым вопросом АГТ.

Именно БКК и диуретики имеют доказательную базу по профилактике инсульта для пациентов пожилого и старческого возраста, наибольшую – с систолической АГ. В частности, в исследовании Progress PATS индапамид в дозе 2,5 мг показал достоверное снижение риска повторного инсульта у пациентов, уже перенесших транзиторную ишемическую атаку или острое нарушение мозгового кровообращения, на 29%. При прямом сравнении с гидрохлортиазидом в эквивалентной дозе индапамид сильнее снижает АД и не вызывает существенных метаболических нарушений, что позволяет делить/титровать дозу препарата (от 0,625 до 2,5 мг) [1].

Аналогичные данные получены в исследовании Syst-Eur, где БКК нитрендипин на 42% снижал частоту развития инсультов и на 55% снижал риск развития деменции. Отмечено снижение всех сердечно-сосудистых осложнений на 31%, а сердечных осложнений – на 26% [11]. Для других антигипертензивных препаратов этого класса таких доказательств не получено.

В исследовании The Syst-China trial больные старше 60 лет также получали нитрендипин, при этом относи-

тельный риск развития инсультов снижен на 38% ($p < 0,01$), смерти от всех причин – на 39%, от сердечно-сосудистых заболеваний – на 39%, а фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений – на 37% ($p < 0,003$). По данным метаанализа этих исследований, применение АК у больных изолированной систолической АГ приводит к снижению сердечно-сосудистой смертности на 25%, а общей смертности – на 17% по сравнению с плацебо [11].

По мнению ряда экспертов, сочетание нитрендипина и индапамида является комбинацией выбора у пожилых пациентов с АГ [6].

В крупный систематический обзор A. Vögle и соавт. (2017 г.) включено 15 исследований, в которых изучались эффективность и безопасность β -АБ при лечении АГ у пожилых людей (≥ 65 лет), рекомендовано не использовать β -АБ у лиц старших возрастных групп в качестве средств 1-й линии терапии при АГ [15].

Японское общество гипертонии рекомендует начинать прием АГ препаратов с 1/2 стандартной дозы, особенно у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, дозу следует постепенно увеличивать до достижения целевых значений с интервалом 4 нед – 3 мес, а также самой скорости снижения АД, оценивая наличие или отсутствие признаков ишемии головного мозга (головокружение, ортостатическое головокружение), симптомы стенокардии, электрокардиографические изменения, указывающие на ишемию миокарда, а также снижение качества жизни [16]. Доказано, что риск падений и переломов у лиц старших возрастных групп увеличивается в начале антигипертензивной медикаментозной терапии [12]. В исследовании HUYET необходимость увеличения дозы оценивалась каждые 3 мес.

Но даже у пациентов старшего возраста комбинированная терапия с несколькими антигипертензивными препаратами бывает также необходима для достижения целевых

Таблица 1. Двухкомпонентные схемы сочетания антигипертензивных лекарственных средств в обследуемых группах
Table 1. Two-component combinations of antihypertensive drugs in the study groups

Группа	П (n=55)		С (n=35)		Ср (n=56)	
	мужчины (n=9)	женщины (n=26)	мужчины (n=28)	женщины (n=27)	мужчины (n=30)	женщины (n=26)
Д + сартаны	0 (0) $p_{1,2}=1,000$	2 (7,7) $p_{1,2}=0,530$	0 (0) $p_{2,3}=0,330$	1 (3,7) $p_{2,3}=0,979$	1 (3,3) $p_{1,3}=0,579$	1 (3,8) $p_{1,3}=0,553$
Д + ИАПФ	2 (22,2) $p_{1,2}=0,516$	4 (15,4) $p_{1,2}=0,420$	2 (7,1) $p_{2,3}=1,000$	2 (7,4) $p_{2,3}=0,668$	2 (6,7) $p_{1,3}=0,213$	3 (11,5) $p_{1,3}=0,585$
Д + β -АБ	0 (0) $p_{1,2}=0,559$	2 (7,7) $p_{1,2}=0,530$	0 (0) $p_{2,3}=0,165$	1 (3,7) $p_{2,3}=0,322$	2 (6,7) $p_{1,3}=0,882$	0 (0) $p_{1,3}=0,150$
Д + АК	1 (11,1) $p_{1,2}=0,074$	0 (0) $p_{1,2}=1,000$	0 (0) $p_{2,3}=1,000$	0 (0) $p_{2,3}=1,000$	1 (3,3) $p_{1,3}=0,413$	1 (3,8) $p_{1,3}=1,000$
ИАПФ + β -АБ	0 (0) $p_{1,2}=0,566$	1 (3,8) $p_{1,2}=0,304$	1 (3,6) $p_{2,3}=0,297$	0 (0) $p_{2,3}=0,304$	0 (0) $p_{1,3}=0,279$	1 (3,8) $p_{1,3}=1,000$
Сартаны + β -АБ	0 (0) $p_{1,2}=0,566$	0 (0) $p_{1,2}=0,322$	1 (3,6) $p_{2,3}=0,961$	1 (3,7) $p_{2,3}=1,000$	1 (3,3) $p_{1,3}=1,000$	0 (0) $p_{1,3}=1,000$
АК + ИАПФ	1 (11,1) $p_{1,2}=0,074$	0 (0) $p_{1,2}=1,000$	0 (0) $p_{2,3}=0,491$	3 (11,1) $p_{2,3}=0,610$	2 (6,7) $p_{1,3}=0,555$	1 (3,8) $p_{1,3}=1,000$

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4: П – пожилой возраст, С – старческий возраст, Ср – группа сравнения, Д – диуретики, $p_{1,2}$ – уровень значимости отличий между пациентами пожилого и старческого возраста, $p_{2,3}$ – уровень значимости отличий между пациентами старческого возраста и группы сравнения, $p_{1,3}$ – уровень значимости отличий между пациентами пожилого возраста и группы сравнения.

значений. В исследовании ACCOMPLISH терапию ИАПФ (беназеприл) + АК (амлодипин) сравнивали с терапией ИАПФ + диуретиком (гидрохлортиазидом). В целом частота комбинированных сердечно-сосудистых событий оказалась ниже в группе, получавшей АК. Кроме того, аналогичные результаты также получены в двух подгруппах: среди пациентов в возрасте ≥ 65 лет ($n=7640$) и пациентов в возрасте ≥ 70 лет ($n=4703$) [17]. В исследовании COLM лечение БРА-II (олмесартан) + АК сравнивали с терапией БРА-II + диуретиком у пациентов в возрасте ≥ 65 лет. В целом не отмечено различий между двумя группами [18].

Лечение АГ у пациентов ≥ 80 лет с ССА заслуживает отдельного обсуждения [10, 11]. Американская ассоциация сердца, а также Американская коллегия кардиологов выделили группу пациентов старческого возраста, сделав акцент на проблемах лечения АГ именно у данной группы пациентов. В частности, подчеркивалось, что, несмотря на накопленные данные о пользе лечения, не следует назначать АГТ всем без исключения пациентам с АГ ≥ 80 лет [11].

Полипругмазия оказывает негативное влияние на состояние здоровья, способствует развитию осложнений, а также повышает риск смертности у пациентов старшего возраста [19]. В систематический обзор M. Gutiérrez-Valencia и соавт. [19] включено 25 исследований, в которых изучалась взаимосвязь хрупкости и полипругмазии у пожилых пациентов (≥ 65 лет). В 21 исследовании подтверждена значительная связь между ежедневным употреблением 5 и более лекарственных препаратов и развитием хрупкости. По мнению авторов обзора, отмена или уменьшение дозы назначаемых лекарственных средств (депрескрийбинг) может способствовать предотвращению, а также устранению хрупкости у лиц старших возрастных групп.

Необходимо совершенствование медикаментозной терапии у лиц старших возрастных групп, в частности пациентов старше 80 лет [20, 21].

Цель исследования – проведение фармакоэпидемиологического исследования для определения особенностей АГТ у пациентов старших возрастных групп с ССА и со-

ответствия этой терапии современным клиническим рекомендациям.

Материалы и методы

В исследование включены 146 пациентов в возрасте от 60 до 89 лет (средний возраст – $70,0 \pm 0,55$ года; 95% доверительный интервал – ДИ 75,91–78,08), проходивших стационарное лечение в терапевтическом отделении КГБУЗ «Красноярский краевой госпиталь для ветеранов войн» с АГ I–III стадии (Российское кардиологическое общество, 2020 г.) [4]. Из них 67 мужчин – 45,9% и 79 женщин – 54,1%.

Исследуемые разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 55 пациентов пожилого возраста (пожилой возраст: 60–74 года по классификации возрастных групп Всемирной организации здравоохранения 2012 г.) с АГ и ССА (средний возраст – $70,91 \pm 0,46$ года; ДИ 69,97–71,85). Во 2-ю группу вошли 35 пациентов старческого возраста (75–89 лет по классификации возрастных групп Всемирной организации здравоохранения 2012 г.) с АГ и ССА (средний возраст – $82,18 \pm 0,52$ года; 95% ДИ 81,12–83,23). Группа сравнения состояла из 56 пациентов от 60 до 84 лет (средний возраст – $69,77 \pm 0,86$ года; ДИ 68,04–71,49) с АГ без ССА. Данная группа разделена на 2 подгруппы в соответствии с возрастом: в 1-ю подгруппу вошли 39 пациентов пожилого возраста (средний возраст – $66,23 \pm 0,59$ года; ДИ 65,04–67,43), во 2-ю подгруппу вошли 17 пациентов старческого возраста (средний возраст – $77,88 \pm 0,75$ года; ДИ 76,29–79,48).

Наиболее частыми ассоциированными клиническими состояниями являлись различные формы ишемической болезни сердца (стенокардия, острый инфаркт миокарда), хроническая сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и проводимости.

Оценку проводимой фармакотерапии проводили по выпискам историй болезней стационарных больных (форма 027-у); результаты исследований вносили в базу данных.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ IBM SPSS Statistics version 22.

Таблица 2. Трехкомпонентные схемы сочетания антигипертензивных лекарственных средств в обследуемых группах
Table 2. Three-component combinations of antihypertensive drugs in the study groups

Группа	П (n=55)		С (n=35)		Ср (n=56)	
	мужчины (n=9)	женщины (n=26)	мужчины (n=28)	женщины (n=27)	мужчины (n=30)	женщины (n=26)
Д + АК + сартаны	0 (0) $p_{1,2}=0,566$	0 (0) $p_{1,2}=0,322$	1 (3,6) $p_{2,3}=0,595$	1 (3,7) $p_{2,3}=0,979$	2 (6,7) $p_{1,3}=0,427$	1 (3,8) $p_{1,3}=0,313$
Д + АК + β -АБ	1 (11,1) $p_{1,2}=0,074$	1 (3,8) $p_{1,2}=0,575$	0 (0) $p_{2,3}=0,165$	2 (7,4) $p_{2,3}=0,575$	2 (6,7) $p_{1,3}=0,661$	1 (3,8) $p_{1,3}=1,000$
АК + ИАПФ + β -АБ	0 (0) $p_{1,2}=0,566$	0 (0) $p_{1,2}=0,081$	1 (3,7) $p_{2,3}=0,335$	3 (11,1) $p_{2,3}=0,671$	3 (10,0) $p_{1,3}=0,324$	2 (7,7) $p_{1,3}=0,150$
ИАПФ + сартаны + β -АБ	2 (22,2) $p_{1,2}=0,011$	0 (0) $p_{1,2}=1,000$	0 (0) $p_{2,3}=0,330$	0 (0) $p_{2,3}=0,304$	1 (3,3) $p_{1,3}=0,063$	1 (3,8) $p_{1,3}=0,313$
Д + ИАПФ + β -АБ	0 (0) $p_{1,2}=0,173$	2 (7,7) $p_{1,2}=0,671$	5 (17,9) $p_{2,3}=0,386$	3 (11,1) $p_{2,3}=0,961$	3 (10,0) $p_{1,3}=0,324$	3 (0) $p_{1,3}=0,639$
Д + сартаны + β -АБ	0 (0) $p_{1,2}=0,566$	4 (15,4) $p_{1,2}=0,146$	1 (3,6) $p_{2,3}=0,595$	1 (3,7) $p_{2,3}=0,979$	2 (6,7) $p_{1,3}=0,427$	1 (3,8) $p_{1,3}=0,405$

Таблица 3. Четырехкомпонентные схемы сочетания антигипертензивных лекарственных средств в обследуемых группах
Table 3. Four-component combinations of antihypertensive drugs in the study groups

Группа	П (n=55)		С (n=35)		Ср (n=56)	
	мужчины (n=9)	женщины (n=26)	мужчины (n=28)	женщины (n=27)	мужчины (n=30)	женщины (n=26)
Д + АК + сартаны + β -АБ	0 (0) $p_{1,2}=0,306$	3 (11,5) $p_{1,2}=0,608$	3 (10,7) $p_{2,3}=0,066$	2 (7,4) $p_{2,3}=0,974$	0 (0) $p_{1,3}=0,056$	1 (3,8) $p_{1,3}=0,298$
Д + АК + ИАПФ + β -АБ	1 (11,1) $p_{1,2}=0,492$	0 (0) $p_{1,2}=0,322$	6 (21,4) $p_{2,3}=0,104$	1 (3,7) $p_{2,3}=0,979$	2 (6,7) $p_{1,3}=0,181$	1 (3,8) $p_{1,3}=0,313$
Д + АК + ИАПФ + сартаны + β -АБ	0 (0) $p_{1,2}=1,000$	0 (0) $p_{1,2}=1,000$	0 (0) $p_{2,3}=0,165$	0 (0) $p_{2,3}=0,304$	2 (6,7) $p_{1,3}=0,427$	1 (3,8) $p_{1,3}=0,313$

Описательные статистики представлены абсолютными и относительными значениями, средними величинами и 95% ДИ. Для определения значимости различий между качественными и ранговыми учетными признаками, при множественных сравнениях использовали критерий Краскела–Уоллиса, при попарном сравнении – критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Для сравнения относительных показателей использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Определена частота назначения определенных групп гипотензивных препаратов: ИАПФ, БРА-II, β -АБ, АК и диуретики; 79,3% пациентов принимали диуретики, 74,6% – β -АБ, 57,5% – ИАПФ, 42,5% – АК, 33,6% – БРА-II.

В группе пациентов пожилого возраста с АГ и ССА отмечалась высокая частота приема диуретиков – 88,6%, а также β -АБ – 71,4%, 48,6% пациентов принимали ИАПФ, 42,9% – БРА-II, 34,3% – АК, 22,9% пациентов назначены комбинированные лекарственные средства.

В группе пациентов старческого возраста с АГ и ССА также отмечалась высокая частота приема диуретиков – 83,6% и β -АБ – 76,4%, 65,5% пациентов принимали ИАПФ, 45,5% – АК, 29,1% – БРА-II, 23,6% пациентов назначены комбинированные лекарственные средства.

Статистически значимых различий между обследуемыми группами не выявлено ($p > 0,05$).

Основными комбинациями антигипертензивных лекарственных средств у пациентов с АГ и ССА являлись: двухкомпонентная схема сочетания ИАПФ и диуретика (табл. 1), трехкомпонентная схема сочетания ИАПФ, β -АБ и диуретика (табл. 2), четырехкомпонентные схемы сочетания ИАПФ, β -АБ, АК и диуретика (табл. 3), а также сочетания БРА-II, β -АБ, АК и диуретика с комбинированными лекарственными средствами (табл. 4).

В группе сравнения отмечалась также высокая частота приема β -АБ и диуретиков – 69,6%, 55,4% пациентов принимали ИАПФ, 44,6% – АК, 32,1% – БРА-II. В подгруппе пожилого возраста 71,8% принимали диуретики, 61,5% – β -АБ, 59% – ИАПФ, 46,2% – АК, 30,8% – БРА-II. В подгруппе старческого возраста 88,2% принимали β -АБ, 64,7% – диуретики, 47,1% – ИАПФ, 41,2% – АК, 35,3% – БРА-II. Выявлены близкие к статистически значимым различия между пациентами пожилого и старческого возраста группы сравнения по частоте приема β -АБ (61,5 и 88,2%, $p = 0,050$).

Таким образом, наиболее часто принимаемыми группами гипотензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп с АГ и ССА, по данным нашего исследования, являются диуретики и β -АБ. Диуретики принимали 88,6% пациентов пожилого возраста и 83,6% пациентов старческого возраста.

У пациентов старших возрастных групп с АГ и ССА β -АБ назначались чаще, чем у пациентов группы сравнения (74,4 и 69,6% соответственно). При этом лица старческого возраста получали β -АБ чаще, чем лица пожилого

Таблица 4. Сочетания антигипертензивных лекарственных средств с комбинированными лекарственными средствами в обследуемых группах**Table 4. Combinations of antihypertensive drugs with combined drugs in study groups**

Группа	П (n=55)		С (n=35)		Ср (n=56)	
	мужчины (n=9)	женщины (n=26)	мужчины (n=28)	женщины (n=27)	мужчины (n=30)	женщины (n=26)
Д + комбинированные ЛС	0 (0) $p_{1,2}=0,566$	0 (0) $p_{1,2}=0,322$	0 (0) $p_{2,3}=0,330$	1 (3,7) $p_{2,3}=0,979$	1 (3,3) $p_{1,3}=0,348$	1 (3,8) $p_{1,3}=0,313$
β-АБ + комбинированные ЛС	1 (11,1) $p_{1,2}=0,492$	2 (7,7) $p_{1,2}=0,671$	6 (21,4) $p_{2,3}=0,426$	3 (11,1) $p_{2,3}=0,961$	1 (3,3) $p_{1,3}=0,470$	3 (11,5) $p_{1,3}=0,639$
АК + β-АБ + комбинированные ЛС	0 (0) $p_{1,2}=0,566$	5 (19,2) $p_{1,2}=0,075$	1 (3,6) $p_{2,3}=0,595$	1 (3,7) $p_{2,3}=0,281$	2 (6,7) $p_{1,3}=0,157$	3 (11,5) $p_{1,3}=0,443$

Примечание. ЛС – лекарственные средства.

возраста, среди пациентов с АГ и ССА (76,4 и 71,4% соответственно).

Препаратом выбора среди β-АБ является бисопролол, его принимали 74,4% пациентов старше 80 лет, а также 80% пациентов в группе сравнения. Препаратом выбора среди ИАПФ являлся периндоприл (68,5%), эналаприл получали 11,9% среди пациентов обеих групп. Статистически значимые различия между группами отсутствуют ($p>0,05$).

Чаще всего пациенты (от 38,5% женщин пожилого возраста до 48,1% женщин старческого возраста) принимали по три антигипертензивных препарата, реже использовалось два препарата – от 17,9% мужчин старческого возраста до 44,4% мужчин пожилого возраста. Четыре препарата принимали от 11,1% мужчин пожилого возраста до 35,7% мужчин старческого возраста.

Наряду с антигипертензивными препаратами большинство пациентов получали другие лекарственные средства, а именно ингибиторы протонной помпы, нестероидные противовоспалительные препараты, нитраты, антиагреганты, сердечные гликозиды, калийсберегающие диуретики, антациды, сахароснижающие препараты. Это обусловлено высокой долей ассоциированных состояний у больных пожилого и старческого возраста с АГ.

Так, 79,3% пациентов в обеих группах принимали статины; 78,9% – в группе пациентов 80 лет и старше, а также 80% – в группе сравнения. Среди лекарственных средств данной группы препаратом выбора являлся аторвастатин (77,8%).

Заключение

Таким образом, фармакоэпидемиологический анализ АГТ у пациентов старших возрастных групп с АГ и ССА показал ее недостаточное соответствие современным рекомендациям по лечению АГ у пациентов с ССА. Назначаемая гипотензивная терапия у пациентов старших возрастных групп с АГ и ССА в большинстве случаев представлена комбинацией нескольких лекарственных средств,

а не монотерапией. Многие пациенты принимают трехкомпонентные, а также четырехкомпонентные схемы гипотензивной терапии. Статистически значимых различий между пациентами старших возрастных групп с АГ и ССА, а также пациентов старших возрастных групп с АГ без ССА не выявлено, в связи с чем можно сделать вывод о том, что наличие или отсутствие ССА не влияет на тактику лечения АГ и независимо от наличия или присутствия ССА пациенты получают одинаковую гипотензивную терапию.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Е.Л. Давыдов – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; Р.А. Яскевич – анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Evgeny L. Davidov – research design development, data acquisition for analysis, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article; Roman A. Yaskevich – analysis of the received data, writing the text of the manuscript.

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на анализ и публикацию медицинских данных.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АГТ – антигипертензивная терапия
АД – артериальное давление
АК – антагонисты кальция
БКК – блокаторы кальциевых каналов

БРА-II – блокаторы рецепторов ангиотензина II
ДИ – доверительный интервал
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ССА – синдром старческой астении
β-АБ – β-адреноблокаторы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Артериальная гипертензия у пациентов старших возрастных групп: когда и кому нужен гериатрический подход? *Артериальная гипертензия*. 2019;25(4):357-75 [Kotovskaya YuV, Tkacheva ON. Arterial hypertension in patients of older age groups: when and who needs a geriatric approach? *Arterial'naya gipertenziya*. 2019;25(4):357-75 (in Russian)]. DOI:10.18705/1607-419X-2019-25-4-357-375
2. Parekh N, Page A, Ali K, et al. A practical approach to the pharmacological management of hypertension in older people. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8(4):117-32. DOI:10.1177/2042098616682721
3. Kang M, Kim S, Yoon SJ, et al. Association between Frailty and Hypertension Prevalence, Treatment, and Control in the Elderly Korean Population. *Sci Rep*. 2017;7:7542. DOI:10.1038/s41598-017-07449-5
4. Голованова Е.Д. Пациенты с полиморбидностью и старческой астенией – особенности медикаментозной терапии. *Клиническая геронтология*. 2019;25(7-8):39-43 [Golovanova ED. Patients with polymorbidity and senile asthenia – features of drug therapy. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2019;25(7-8):39-43 (in Russian)]. DOI:10.26347/1607-2499201907-08039-043
5. Ткачева О.Н., Остапенко В.С., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. Особенности антигипертензивной терапии и ее эффективность у амбулаторных пациентов пожилого и старческого возраста. *Кардиология*. 2016;11:50-4 [Tkacheva ON, Ostapenko VS, Runikhina NK, Kotovskaya YuV. Features of antihypertensive therapy and its effectiveness in outpatient patients of elderly and senile age. *Kardiologiya*. 2016;11:50-4 (in Russian)]. DOI: 10.18565/cardio.2016.11.50-54
6. Ткачева О.Н., Переверзев А.П., Рунихина Н.К., и др. Современный подход к оптимизации лекарственных назначений у пациентов пожилого и старческого возраста. *Клиническая геронтология*. 2018;24(3-4):3-77 [Tkacheva ON, Pereverzev AP, Runikhina NK, et al. A modern approach to optimizing drug prescriptions in elderly and senile patients. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2018;24(3-4):3-77 (in Russian)]. DOI:10.26347/1607-2499201803-04073-077
7. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786 [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Clinical recommendations for the treatment of arterial hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
8. Anker D, Santos-Eggmann B, Santschi V, et al. Screening and treatment of hypertension in older adults: less is more? *Public Health Rev*. 2018;39:26. DOI:10.1186/s40985-018-0101-z
9. Кисляк О.А. Ингибитор АПФ лизиноприл в лечении пожилых пациентов с изолированной систолической и систоло-диастолической артериальной гипертензией. *Лечебное дело*. 2007;2:43-50 [Kislyak OA. ACE inhibitor lisinopril in the treatment of elderly patients with isolated systolic and systolic-diastolic arterial hypertension. *Lechebnoe delo*. 2007;2:43-50 (in Russian)].
10. Лузина А.В., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. Антигипертензивная терапия у пациентки с синдромом старческой астении. Клинический случай. *Доктор.Ру*. 2019;2(157):23-6 [Luzina AV, Tkachyova ON, Runikhina NK. Antihypertensive therapy in a patient with senile asthenia syndrome. A case report. *Doktor.Ru*. 2019;2(157):23-6 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2019-157-2-23-26
11. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В., и др. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(1):8-21 [Tkacheva ON, Runikhina NK, Kotovskaya YuV, et al. Treatment of arterial hypertension in patients 80 years and older and patients with senile asthenia. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2017;16(1):8-21 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-1-8-21
12. Mühlbauer V, Dallmeier D, Brefka S, et al. The Pharmacological Treatment of Arterial Hypertension in Frail, Older Patients – a Systematic Review. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(3):23-30. DOI:10.3238/arztebl.2019.0023
13. Ушакова С.Е., Александров М.В., Пайкова А.С. Нарушение артериального давления в ортостазе у пациентов старших возрастных групп на фоне гипотензивной терапии. *Вестник ВГМУ*. 2020;19(1):36-44 [Ushakova SE, Aleksandrov MV, Pajkova AS. Violation of arterial pressure in orthostasis in patients of older age groups on the background of hypotensive therapy. *Vestnik VGMU*. 2020;19(1):36-44 (in Russian)]. DOI:10.22263/2312-4156.2020.1.36
14. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med*. 2015;13:78. DOI:10.1186/s12916-015-0328-1
15. Vögele A, Johansson T, Renom-Guiteras A, et al. Effectiveness and safety of beta blockers in the management of hypertension in older adults: a systematic review to help reduce inappropriate prescribing. *BMC Geriatr*. 2017;17(Suppl. 1):224. DOI:10.1186/s12877-017-0575-4
16. Umemura S, Arima H, Arima S, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res*. 2019;42(9):1235-481. DOI:10.1038/s41440-019-0284-9
17. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9721):1173-81. DOI:10.1016/S0140-6736(09)62100-0
18. Rakugi H, Ogihara T, Saruta T, et al. Preferable effects of olmesartan/calcium channel blocker to olmesartan/diuretic on blood pressure variability in very elderly hypertension: COLM study subanalysis. *J Hypertens*. 2015;33(10):2165-72. DOI:10.1097/HJH.0000000000000668
19. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, et al. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(7):1432-44. DOI:10.1111/bcp.13590
20. Бельдиев С.Н., Медведева И.В., Платонов Д.Ю., Труфанова П.Ю. Исследования антикоагулянтной терапии у «хрупких» пожилых пациентов: проблемы терминологии и методологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(2):251-7 [Bel'diev SN, Medvedeva IV, Platonov DYU, Trufanova PYU. Studies of anticoagulant therapy in "fragile" elderly patients: problems of terminology and methodology. *Racional'naia Farmakoterapiia v Kardiologii*. 2019;15(2):251-7 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-251-257
21. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Шульмин А.В. Пожилой пациент и артериальная гипертензия: особенности течения и терапии (сообщение II). *Сибирское медицинское обозрение*. 2010;65(5):3-7 [Khar'kov EI, Davy'dov EL, Shul'min AV. Elderly patient and arterial hypertension: features of the course and therapy of the message II. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2010;65(5):3-7 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Динамика уровней NT-proBNP и ST2 как маркеров сердечной недостаточности у больных эндогенным гиперкортицизмом

Р.С. Кошарная✉, Ж.Е. Белая, З.Т. Зураева, М.С. Мичурова, В.Ю. Калашников

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

Аннотация

Цель. Изучить частоту встречаемости сердечной недостаточности у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом (ЭГ) и оценить взаимосвязь эффективного лечения ЭГ и регресса сердечной недостаточности, учитывая динамику биомаркеров сердечной недостаточности N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (ST2).

Материалы и методы. В исследование включены 56 пациентов с ЭГ (45 женщин, средний возраст 47 лет [36; 55]), госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с подтвержденным диагнозом ЭГ с октября 2018 по февраль 2020 г. Всем пациентам при включении в исследование и через 6 мес после хирургического лечения проведены стандартное клинико-инструментальное обследование, эхокардиография с определением глобальной продольной деформации миокарда. Кроме того, определены биомаркеры сердечной недостаточности – NT-proBNP и ST2. В финальный анализ включены 24 пациента, госпитализированные для повторного обследования через 6 мес.

Результаты. На основании клинических данных и повышения уровней NT-proBNP и ST2 у 28 (50%) из 56 пациентов диагностирована сердечная недостаточность. Ремиссия ЭГ подтверждена у 20 пациентов. Последующие исследования с акцентом на изменения уровней NT-proBNP и ST2 продемонстрировали, что стойкая ремиссия ЭГ привела к регрессу сердечной недостаточности у 11 (55%) пациентов. **Заключение.** Предварительные данные свидетельствуют о том, что признаки и симптомы сердечной недостаточности наблюдаются у больных ЭГ примерно в 1/2 случаев. Стойкая ремиссия ЭГ приводит к регрессу сердечной недостаточности в 1/2 случаев. Проспективная оценка уровней NT-proBNP и ST2 может дать важную диагностическую и прогностическую информацию у пациентов с ЭГ.

Ключевые слова: эндогенный гиперкортицизм, хроническая сердечная недостаточность, биомаркеры сердечной недостаточности NT-proBNP, ST2

Для цитирования: Кошарная Р.С., Белая Ж.Е., Зураева З.Т., Мичурова М.С., Калашников В.Ю. Динамика уровней NT-proBNP и ST2 как маркеров сердечной недостаточности у больных эндогенным гиперкортицизмом. Терапевтический архив. 2022;94(12):1387–1393. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201995

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Dynamics of NT-proBNP and ST2 levels as markers of heart failure in patients with endogenous Cushing syndrome (hypercortisolism)

Raisa S. Kosharnaia✉, Zhanna E. Belaya, Zamira T. Zuraeva, Marina S. Michurova, Victor Yu. Kalashnikov

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate frequency of heart failure syndrome in patients with endogenous hypercortisolism and to establish relationship between effective treatment for hypercortisolism and regression of heart failure with particular emphasis on the observation of NT-proBNP and ST2 levels.

Materials and methods. 56 patients with endogenous hypercortisolism (45 female, mean age 47 years [36; 55]) hospitalized with endogenous hypercortisolism to National Medical Research Center for Endocrinology were enrolled in the study. All patients underwent comprehensive clinical investigation including expert echocardiography with speckle tracking and evaluation of NT-proBNP and ST2 cardiac biomarkers at baseline and 6 months after surgical treatment.

Results. According to clinical data and elevated biomarkers of cardiac stress 28 out of 56 patients (50%) at baseline met the criteria for heart failure. 20 patients were included in the final analysis. Follow-up investigation with focus on changes in NT-proBNP and ST2 levels demonstrated that surgical correction of endogenous hypercortisolism resulted in resolution of heart failure syndrome in 11 patients (55%).

Conclusion. These preliminary data suggest that signs and symptoms of heart failure are observed in patients with endogenous hypercortisolism in about half the cases. Surgical correction results in resolution of heart failure in approximately two thirds of the cases. Prospective evaluation NT-proBNP and ST2 levels may provide important diagnostic and prognostic information in patients with endogenous hypercortisolism.

Keywords: endogenous hypercortisolism, NT-proBNP, ST2, heart failure

For citation: Kosharnaia RS, Belaya ZE, Zuraeva ZT, Michurova MS, Kalashnikov VYu. Dynamics of NT-proBNP and ST2 levels as markers of heart failure in patients with endogenous Cushing syndrome (hypercortisolism). Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(12):1387–1393. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201995

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Кошарная Раиса Станиславовна** – врач-кардиолог от-а-ния кардиологии, эндоваскулярной и сосудистой хирургии. Тел.: +7(916)449-01-52; e-mail: kosharnaya.raisa@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1387-683X

Белая Жанна Евгеньевна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр., зав. отд-нием нейроэндокринологии и остеопатий. ORCID: 0000-0002-6674-6441

Зураева Замира Тотразовна – канд. мед. наук, эндокринолог, сотр. клин-ико-диагностической лаборатории. ORCID: 0000-0001-6953-6928

✉ **Raisa S. Kosharnaia.** E-mail: kosharnaya.raisa@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1387-683X

Zhanna E. Belaya. EORCID: 0000-0002-6674-6441

Zamira T. Zuraeva. ORCID: 0000-0001-6953-6928

Введение

Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) – симптомокомплекс клинических проявлений, отражающий избыточную секрецию кортизола опухолью надпочечника или избыточную стимуляцию надпочечника адренокортикотропным гормоном (АКТГ) вследствие опухоли гипофиза либо АКТГ-секретирующей опухоли другой локализации [1].

Глюкокортикоиды воздействуют на миокард, печень, скелетные мышцы и жировую ткань. Взаимодействие между высоким уровнем кортизола и активными минералокортикоидными рецепторами в кардиомиоцитах вызывает ремоделирование камер сердца и фиброз миокарда, нарушение релаксации и сократительную дисфункцию [2, 3]. По данным литературы, при ЭГ по сравнению с общей популяцией отмечается увеличение смертности в 2–4 раза. Такие показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с ЭГ преимущественно обусловлены заболеваниями сосудов головного мозга, периферических и коронарных артерий, а также хронической сердечной недостаточностью [4–6]. Сердечно-сосудистый риск может сохраняться даже после восстановления уровня кортизола [7].

Высокий уровень кортизола сопряжен с развитием артериальной гипертензии, гиперлипидемии, атеросклероза коронарных и периферических артерий, что подтверждается данными исследований [8–10]. Имеются сообщения о венозном тромбозе и тромбозомии легочной артерии [11, 12]. В отношении сердечной недостаточности у пациентов с ЭГ в литературе имеются преимущественно описания отдельных клинических случаев и ретроспективные исследования с небольшим числом пациентов.

Цель исследования – изучение частоты встречаемости сердечной недостаточности у пациентов с ЭГ и оценка взаимосвязи эффективного лечения ЭГ и регресса сердечной недостаточности.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты, госпитализированные в отделение нейроэндокринологии и остеопатий, отделение терапевтической эндокринологии и отделение хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с подтвержденным диагнозом ЭГ с октября 2018 по февраль 2020 г. К критериям исключения отнесены: возраст пациентов старше 65 лет, наличие в анамнезе длительного периода применения глюкокортикостероидов, психических заболеваний, клинически значимого поражения коронарных артерий.

Пациентам были проведены следующие исследования:

- лабораторное обследование [общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (определение уровня креатинина, мочевины, мочевиной кислоты, калия, натрия, хлора, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, кальция общего, глюкозы, показателей липидного профиля)] на момент подтверждения диагноза ЭГ и через 6 мес после проведения радикального лечения;
- определение в сыворотке крови N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида

(NT-proBNP) и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (ST2), исходно и через 6 мес после проведения радикального лечения;

- электрокардиограмма при включении в исследование и через 6 мес;
- эхокардиография (ЭхоКГ; включая оценку диастолической функции и спекл-трекинг) при первичном обследовании и через 6 мес;
- при наличии клинических признаков нарушения ритма и проводимости сердца проведено суточное мониторирование электрокардиограммы;
- при клинических симптомах стенокардии напряжения, клинически значимых нарушениях ритма и проводимости сердца, значимом снижении сократительной способности миокарда проводился тредмил-тест или эргоспирометрия, при наличии показаний – коронарография.

Статистический анализ

Для статистической обработки материала использовалась программа SPSSStatistics 22 (SPSSInc., США). Данные представлены в виде медианы [25; 75-й процентиля]. Для описания качественных данных рассчитывали абсолютные (*n*) и относительные (%) значения. Нормальность распределения проверялась критерием Шапиро–Уилка. Связь между различными показателями устанавливали, используя непараметрический метод для количественных данных Уилкоксона, для качественных данных – Мак-Немара. Связь между различными показателями устанавливали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (*r*). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Одобрение локального этического комитета

Протокол научно-исследовательской работы был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, протокол №15 от 12 сентября 2018 г.

Результаты и обсуждение

В проспективное когортное исследование были включены 56 пациентов с ЭГ, продолжительность заболевания составила от 6 мес до 21 года (**табл. 1**).

Среди включенных пациентов с ЭГ у 42 диагностирована болезнь Иценко–Кушинга, у 7 – синдром Иценко–Кушинга, у 7 – АКТГ-эктопированный синдром.

Среди клинических симптомов наиболее часто встречались одышка, слабость, снижение толерантности к нагрузке, отеки нижних конечностей, слабость в мышцах нижних конечностей.

По результатам ЭхоКГ (**табл. 2**) у 15 (26,8%) пациентов выявлено расширение левого предсердия, у 2 (3,6%) – правого предсердия, у 3 (5,4%) – левого желудочка (ЛЖ). Кроме того, у 25 (44,6%) пациентов выявлена гипертрофия ЛЖ. Диастолическая дисфункция выявлена у 28 (50%) пациентов.

Помимо рутинных измерений при оптимальном качестве изображения 49 (87,5%) пациентам выполнено исследование деформации миокарда с помощью спекл-трекинга.

Мичурова Марина Сергеевна – науч. сотр. отд-ния кардиологии, эндоваскулярной и сосудистой хирургии.
ORCID: 0000-0003-1495-5847

Калашников Виктор Юрьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд. кардиологии и сосудистой хирургии.
ORCID: 0000-0001-5573-0754

Marina S. Michurova. ORCID: 0000-0003-1495-5847

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

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов**Table 1. Patient clinical profile**

Показатель	Все пациенты
Возраст, лет	47 [36; 55]
Пол, абс. (%):	
Мужчины	10 (18,2)
Женщины	45 (81,1)
ИМТ, кг/м ² *	32,3 [28,1; 37]
Гемоглобин, г/л*	139 [123; 149]
Креатинин, мкмоль/л*	74 [66; 85]
Калий, ммоль/л*	4,3 [3,8; 4,6]
Гипокалиемия, абс. (%)	11 (19,6)
Аланинаминотрансфераза, Ед/л*	21 [17; 28]
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л*	32 [20; 53]
Общий холестерин, ммоль/л*	6,1 [4,9; 7,1]
Гиперлипидемия, абс. (%)	26 (46,4)
Гликированный гемоглобин, (%)*	6,8 [6; 8,4]
Систолическое АД, мм рт. ст.*	130 [120; 140]
Диастолическое АД, мм рт. ст.*	90 [80; 100]
Артериальная гипертензия, абс. (%)	53 (98,2)
Сахарный диабет, абс. (%)	29 (51,8)
Курение, абс. (%)	14 (25)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	4 (7,1)
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, абс. (%)	3 (5,4)
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	3 (5,4)
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, абс. (%)	5 (8,9)
Желудочковая экстрасистолия >10% в сутки, n (%)	6 (10,7)
Одышка, абс. (%)	40 (71,4)
Слабость, абс. (%)	53 (80,4)
Снижение толерантности к нагрузке, абс. (%)	45 (80,4)
Слабость в мышцах нижних конечностей, абс. (%)	48 (85,7)
Отеки нижних конечностей, абс. (%)	18 (32,1)

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3, 5–7: *данные представлены в виде Ме [Q25; Q75]; АД – артериальное давление, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИМТ – индекс массы тела.

Спекл-трекинг ЭхоКГ – метод неинвазивной оценки механики миокарда по отслеживанию движения спеклов в различных плоскостях, включая скручивающее, раскручивающее и вращательное движения. Нормальные значения глобальной продольной деформации миокарда составляют 17–25% [13], у 18 (32,1%) пациентов значения были снижены.

Для подтверждения диагноза сердечной недостаточности всем пациентам определены уровни NT-proBNP и ST2 (табл. 3).

Натрийуретические пептиды – биомаркеры, широко используемые для диагностики сердечной недостаточности,

Таблица 2. Результаты ЭхоКГ у пациентов с ЭГ до начала лечения**Table 2. ExoCG results in patients with endogenous hypercortisolism (EH) before treatment**

Показатель	Все пациенты
ЛП, мл*	54 [47,7; 62,25]
Индекс объема ЛП, мл/м ² *	28,7 [24,2; 34]
МЖП, см	1,1 [1,0; 1,3]
ЗС ЛЖ, см	1,1 [1,0; 1,3]
КДР ЛЖ, см	4,6 [4,4; 5,0]
ФВ ЛЖ, %	59,5 [54,7; 62,25]
Е, см/с*	66,5 [54,5; 79,5]
Е/А*	1,0 [0,7; 1,2]
Е/е*	9 [7; 11]
Диастолическая дисфункция, абс. (%):	
1-я степень	21 (37,5)
2-я степень	7 (12,5)
3-я степень	0
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	-17,1 [-15,3; -19]

Примечание. Здесь и далее в табл. 6: ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС ЛЖ – задняя стенка ЛЖ, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ; ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ, Е – максимальная скорость митрального кровотока в раннюю диастолу, А – скорость митрального кровотока в позднюю диастолу, е – скорость смещения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу, диастолическая дисфункция 1-й степени – легкая диастолическая дисфункция (нарушение расслабления), диастолическая дисфункция 2-й степени – умеренная диастолическая дисфункция (псевдонормальный тип наполнения), диастолическая дисфункция 3-й степени – тяжелая диастолическая дисфункция (рестриктивный тип наполнения), глобальная продольная деформация ЛЖ – среднее значение сегментарных деформаций ЛЖ.

Таблица 3. Уровни биомаркеров сердечной недостаточности у пациентов с ЭГ**Table 3. Heart failure biomarker levels in patients with Cushing's syndrome**

Показатель	Значения
NT-proBNP, пг/мл*	122,7 [44,7; 256]
ST2, нг/мл*	35,6 [25,1; 57,3]

оценки тяжести и прогноза заболевания, так, NT-proBNP высвобождается кардиомиоцитами в ответ на растяжение.

Среди дополнительных биомаркеров сердечной недостаточности часто используется ST2. Показано, что концентрация ST2 (члена семейства рецепторов интерлейкина) тесно связана с прогрессированием сердечной недостаточности и более высокой смертностью [14]. ST2 играет ключевую роль в формировании фиброза миокарда, повышенные концентрации ST2 связаны с прогрессирующей сердечно-сосудистой дисфункцией, ремоделированием и риском смерти [15].

Определение уровня ST2 является дополнением к определению уровней натрийуретических пептидов для определения прогноза при сердечной недостаточности как с сохраненной, так и со сниженной фракцией выброса [16, 17].

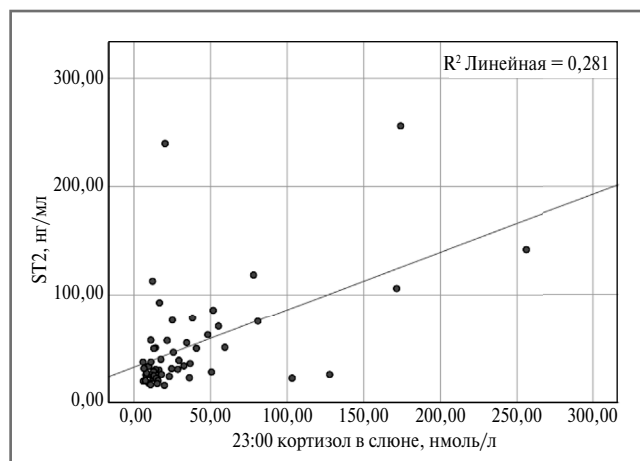


Рис. 1. Корреляционная связь между уровнем ST2, нг/мл, и уровнем свободного кортизола в слюне в 23:00, нмоль/л.

Fig. 1. Correlation between growth factor level expressed by genome 2, ng/ml, and free cortisol level in saliva at 23:00, nmol/l.

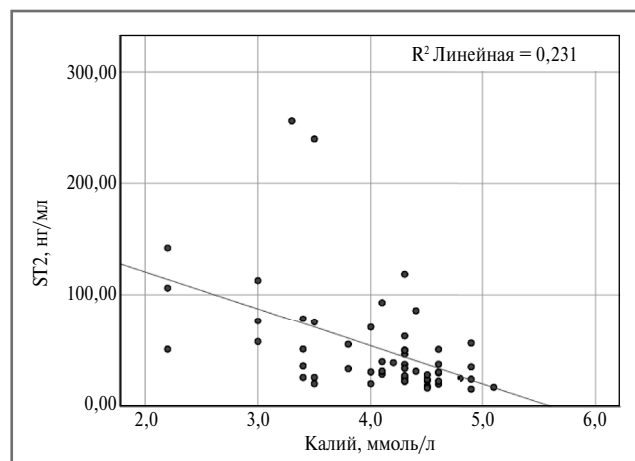


Рис. 3. Корреляционная связь между уровнем ST2, нг/мл, и уровнем калия, ммоль/л.

Fig. 3. Correlation between the level of growth factor expressed by genome 2, ng/ml, and potassium, mmol/l.

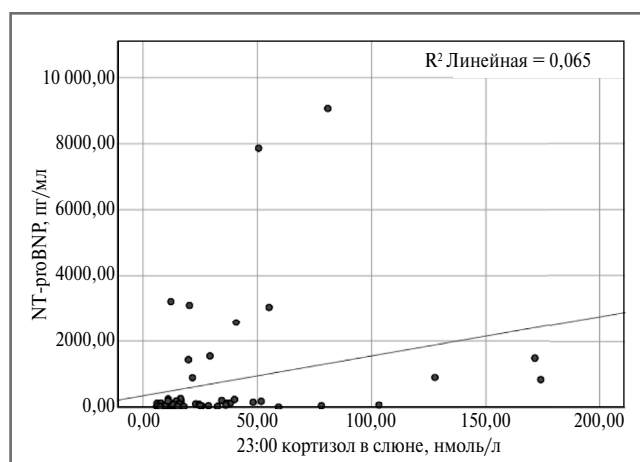


Рис. 2. Корреляционная связь между уровнем NT-proBNP, пг/мл, и уровнем свободного кортизола в слюне в 23:00, нмоль/л.

Fig. 2. Correlation between the level of the N-terminal fragment of the cerebral sodium peptide, pg/ml, and the level of free cortisol in saliva at 23:00, nmol/l.

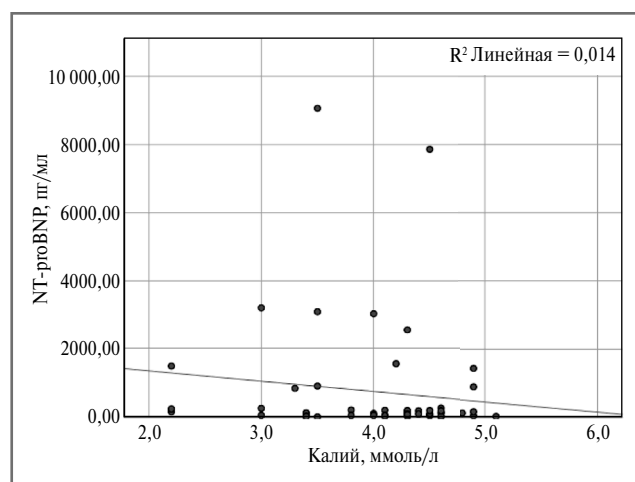


Рис. 4. Корреляционная связь между уровнем NT-proBNP, пг/мл, и уровнем калия, ммоль/л.

Fig. 4. Correlation between the level of the N-terminal fragment of the cerebral sodium peptide, pg/ml, and potassium, mmol/l.

Примечательно, что среди внешне здоровых пациентов в популяционном анализе значения ST2 предсказывали будущую сердечную недостаточность, в отличие от других биомаркеров, таких как BNP/NT-proBNP, а также ЭхоКГ-параметров [17]. Кроме того, уровень ST2 не зависит от функции почек.

В данном исследовании повышение уровня NT-proBNP > 125 пг/мл выявлено у 28 (50%) пациентов, повышение уровня ST2 > 35 нг/мл – у 28 (50%) пациентов.

На основании клинических данных, результатов ЭхоКГ и повышения уровня биомаркеров сердечной недостаточности в нашем исследовании сердечная недостаточность диагностирована у 28 (50%) пациентов.

Пациенты с подтвержденным диагнозом сердечной недостаточности получали терапию петлевыми диуретиками, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, β-блокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина.

Нами выявлена умеренная положительная корреляционная связь между наличием сахарного диабета, ремоделированием миокарда ($r=0,523$; $p<0,01$), нарушением диастолической функции ($r=0,481$; $p<0,01$) и значением глобальной продольной деформации ($r=0,386$; $p<0,01$).

Установлена умеренная корреляционная связь между уровнем свободного кортизола в слюне в 23:00 и биомаркерами сердечной недостаточности (**рис. 1 и 2**). Для ST2 ($r=0,480$; $p<0,01$), для NT-proBNP ($r=0,333$; $p<0,05$) соответственно.

Кроме того, у пациентов с гипокалиемией, как правило, отмечался более высокий уровень ST2 ($r=-0,414$; $p<0,01$; **рис. 3**), значимой корреляционной связи между уровнем NT-proBNP и уровнем калия не выявлено ($r=-0,157$; $p>0,05$; **рис. 4**).

Таким образом, гипокалиемия у пациентов с ЭГ может быть предиктором развития сердечной недостаточности.

Цель лечения ЭГ – нормализация уровня кортизола и обратное развитие клинических симптомов [1]. Больным

Таблица 4. Хирургическое лечение, абс. (%)**Table 4. Surgical treatment, n (%)**

Метод лечения	Все пациенты
Эндоскопическая трансназальная аденомэктомия	39 (71,4)
Резекция очага	3 (5,4)
Лапароскопическая адреналэктомия с опухолью	8 (14,3)
Двусторонняя адреналэктомия	5 (8,9)

Таблица 5. Клиническая характеристика пациентов**Table 5. Patient clinical profile**

Показатель	Исходно	Через 6 мес	P
ИМТ, кг/м ² *	33,35 [27,4; 38,8]	32,5 [25; 37,5]	0,03
Креатинин, мкмоль/л*	74 [70,75; 91,7]	73 [67; 89]	0,286
Калий, ммоль/л*	4,1 [3,6; 4,5]	4,1 [3,7; 4,5]	0,821
Гипокалиемия, абс. (%)	5 (25)	1 (5)	0,219
Общий холестерин, ммоль/л*	5,6 [4,4; 7,6]	4,9 [4,7; 5,8]	0,286
Гиперлипидемия, абс. (%)	8 (40)	7 (35)	0,687
Гликированный гемоглобин, %*	6,9 [6,0; 7,7]	5,8 [5,4; 6,8]	0,012
Систолическое АД, мм рт. ст.*	140 [122,5; 160]	120 [110; 140]	0,002
Диастолическое АД, мм рт. ст.*	100 [81,2; 100]	80 [70; 90]	0,002
Артериальная гипертензия, абс. (%)	20 (100)	13 (65)	0,031
Сахарный диабет, абс. (%)	12 (60)	8 (40)	0,25
Желудочковая экстрасистолия >10% в сутки, абс. (%)	2 (10)	1 (5)	0,5
Одышка, абс. (%)	18 (90)	7 (35)	0,002
Слабость, абс. (%)	18 (90)	7 (35)	0,002
Снижение толерантности к нагрузке, абс. (%)	18 (90)	2 (10)	0,0001
Слабость в мышцах нижних конечностей, абс. (%)	18 (90)	3 (15)	0,0001
Отеки нижних конечностей, абс. (%)	9 (45)	1 (5)	0,008

ЭГ было проведено хирургическое лечение – удаление первичного очага [при болезни Иценко–Кушинга – эндоскопическая трансназальная аденомэктомия; при АКГГ-эктопическом синдроме – резекция очага (в нашем исследовании пациентам с АКГГ-эктопированным синдромом проведена

Таблица 6. Результаты ЭхоКГ у пациентов с ЭГ, госпитализированных повторно через 6 мес после радикального лечения**Table 6. Results of ExoCG in EG patients hospitalized again 6 months after radical treatment**

Показатель	Исходно	Через 6 мес	P
ЛП, мл*	61 [51; 84]	58 [50; 89]	0,21
Индекс объема ЛП, мл/м ² *	31 [25; 43]	30 [24; 41]	0,6
МЖП, см	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [0,9; 1,2]	0,174
ЗС ЛЖ, см	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [0,9; 1,2]	0,026
КДР ЛЖ, см	4,9 [4,6; 5]	4,7 [4,5; 5,2]	0,487
ФВ ЛЖ, %	57 [54; 61]	59 [55; 63]	0,304
Е, см/с*	66 [57; 81]	62 [52; 75,5]	0,308
Е/А*	1,0 [0,84; 1,1]	1,0 [0,8; 1,3]	0,737
Е/е [*]	9 [8,07; 11,2]	8 [6,5; 13,7]	0,248
Диастолическая дисфункция, абс. (%):			
1-я степень	5 (25)	7 (35)	0,687
2-я степень	4 (20)	2 (10)	0,5
3-я степень	–	–	–
Глобальная деформация, %*	-17,5 [-19,1; -13,7]	-16,9 [-13; -20]	0,099

Таблица 7. Уровень биомаркеров сердечной недостаточности**Table 7. Heart failure biomarker level**

Показатель	Исходно	Через 6 мес	p
NT-proBNP, пг/мл*	198 [54,6; 1301,9]	109,5 [39; 219]	0,034
ST2, нг/мл*	35,3 [23; 75,7]	29,6 [24; 34,7]	0,199

резекция легкого); при синдроме Иценко–Кушинга – лапароскопическая адреналэктомия с опухолью]. В случае неэффективности проведенного ранее оперативного лечения и наличия жизнеугрожающих осложнений ЭГ проведена двусторонняя адреналэктомия (табл. 4).

Для повторного обследования через 6 мес были госпитализированы в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» 24 пациента, ремиссия ЭГ подтверждена у 20 из них.

Проведена оценка динамики клинико-лабораторных данных у 20 пациентов с ремиссией ЭГ (табл. 5). При достижении ремиссии заболевания снизились индекс массы тела, уровень артериального давления, уровень гликированного гемоглобина.

У части пациентов в ремиссии заболевания сохранялись артериальная гипертензия и сахарный диабет, однако уровни артериального давления и гликированного гемоглобина стали оптимальными.

При ЭхоКГ значимых различий в ремоделировании левого и правого предсердий, ЛЖ, диастолической дисфункции, а также в изменении глобальной продольной деформации не выявлено (табл. 6).

Возможно, уменьшение размеров полостей сердца, изменение диастолической функции и глобальной продольной деформации происходят в более поздние сроки после достижения ремиссии ЭГ.

Уровень NT-proBNP через 6 мес стойкой ремиссии был достоверно ниже. Полученный результат снижения уровня NT-proBNP соответствует изменению клинических симптомов. Исходно у 7 (35%) пациентов отмечались высокие значения ST2, снизившиеся через 6 мес до нормальных значений, однако статистически значимого снижения уровня ST2 не выявлено (табл. 7).

В финальный анализ включены 20 пациентов со стойкой ремиссией ЭГ, через 6 мес сердечная недостаточность регрессировала у 11 (55%) из них.

Вероятно, отсутствие значимого снижения уровня ST2 подтверждает гипотезу о сохранении сердечно-сосудистых рисков более длительное время после восстановления уровня кортизола, также можно предположить прогностическую роль биомаркера в развитии сердечной недостаточности в будущем.

Заключение

Установлено, что у 45–50% пациентов с ЭГ происходит ремоделирование миокарда и развивается сердечная недостаточность. Кроме того, тяжесть течения заболевания коррелирует с более выраженными клиническими проявлениями сердечной недостаточности и более высокими значениями биомаркеров сердечной недостаточности. Нормализация уровня кортизола приводит к регрессу симптомов сердечной недостаточности и снижению уровня NT-proBNP. Однако, несмотря на развитие стойкой ремиссии заболевания, через 6 мес сохраняется повышенный уровень ST2.

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. Работа выполнена в рамках государственного задания по теме НИР ААА-А-А20-120011790178-1 «Клинико-патогенетические механизмы и факторы, определяющие развитие кардиомиопатий при сахарном диабете и других эндокринопатиях».

Соответствие принципам этики. Протокол научно-исследовательской работы был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», протокол №15 от 12 сентября 2018 г. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, Protocol №15 dated September 12, 2018. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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.

Список сокращений

АКТГ – adrenocorticotrophic hormone
ЛЖ – левый желудочек
ЭГ – эндогенный гиперкортицизм
ЭхоКГ – эхокардиография

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

ST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., и др. Болезнь Иценко–Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(2):55-77 [Melnichenko GA, Dedov II, Belaya ZE, et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(2):55-77 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201561255-77
2. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015;386(9996):913-27. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61375-1
3. Kamenický P, Redheuil A, Roux C, et al. Cardiac structure and function in Cushing's syndrome: A cardiac magnetic resonance imaging study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):E2144-53. DOI:10.1210/jc.2014-1783
4. Javanmard P, Duan D, Geer EB. Mortality in patients with endogenous Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(2):313-33. DOI:10.1016/j.ecl.2018.02.005
5. van Haalen FM, Broersen LHA, Jorgensen JO, et al. Management of endocrine disease: Mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(4):R143-9. DOI:10.1530/EJE-14-0556
6. Clayton RN, Jones PW, Reulen RC, et al. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(7):569-76. DOI:10.1016/S2213-8587(16)30005-5
7. Di Dalmazi G, Pasquali R. Adrenal adenomas, subclinical hypercortisolism, and cardiovascular outcomes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(3):163-8. DOI:10.1097/MED.0000000000000153
8. Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2021.
9. Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM, et al. The hypertension of Cushing's syndrome. *J Hypertens*. 2015;33(1):44-60. DOI:10.1097/HJH.0000000000000415
10. Kamenický P, Redheuil A, Roux C, et al. Cardiac structure and function in Cushing's syndrome: A cardiac magnetic resonance imaging study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):E2144-53. DOI:10.1210/jc.2014-1783
11. Wagner J, Langlois F, Lim DST, et al. Hypercoagulability and risk of venous thromboembolic events in endogenous Cushing's

- syndrome: a systematic meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;9(11):E2144-53. DOI:10.3389/fendo.2018.00805
12. Small M, Lowe GDO, Forbes CD, Thomson JA. Thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983;19(4):503-11. DOI:10.1111/j.1365-2265.1983.tb00025.x
13. Отто К. Клиническая эхокардиография: практическое руководство. М.: Логосфера, 2019 [Otto K. Klinicheskaja ekhokardiografiia: prakticheskoe rukovodstvo. Moscow: Logosfera, 2019 (in Russian)].
14. Shah RV, Januzzi JL. Soluble ST2 and Galectin-3 in heart failure. *Clin Lab Med*. 2014;34(1):87-97. DOI:10.1016/j.cl.2013.11.009
15. Aimo A, Vergaro G, Passino C, et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure. *JACC Hear Fail*. 2017;5(4):280-6. DOI:10.1016/j.jchf.2016.09.010
16. Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, et al. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure. *JACC Hear Fail*. 2017;5(4):287-96. DOI:10.1016/j.jchf.2016.12.016
17. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, et al. Prognostic Utility of Novel Biomarkers of Cardiovascular Stress. *Circulation*. 2012;126(13):1596-604. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.129437

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2022



OMNIDOCTOR.RU

Кларитромицин при внебольничной пневмонии у взрослых: фокус на противовоспалительную активность

А.И. Синопальников¹, С.А. Рачина^{✉2}, И.С. Васильева², Н.А. Пигусова³, О.Ю. Карпова²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБУЗ «Клиническая больница №8» ФМБА России, Обнинск, Россия

Аннотация

Цель. Изучить клиническую эффективность, противовоспалительную и иммуномодулирующую активность кларитромицина у взрослых с тяжелой внебольничной пневмонией (ТВП).

Материалы и методы. В проспективное наблюдательное исследование включались взрослые госпитализированные пациенты с верифицированной ТВП. Кларитромицин назначался в качестве компонента комбинированной антибактериальной терапии (АБТ) с β-лактамым антибиотиком (АБ). Выбор β-лактамного АБ осуществлялся лечащим врачом в соответствии с национальными клиническими рекомендациями и рутинной практикой лечебного учреждения. Помимо оценки клинической эффективности регистрировалась динамика маркеров воспаления в сыворотке крови: С-реактивный белок, прокальцитонин (ПКТ), фактор некроза опухоли α, интерлейкины 1-бета (ИЛ-1) и интерлейкин 6 (ИЛ-6). Общая продолжительность АБТ составила 7–14 дней.

Результаты. Включены 20 (13 мужчин и 7 женщин) пациентов с ТВП в возрасте от 18 до 84 лет. На фоне комбинированной АБТ β-лактамным АБ и кларитромицином отмечено значимое снижение уровня С-реактивного белка к 3–5-му дню терапии (с 74,6 до 14,1 мг/л). Повышение ПКТ наблюдалось у 1/2 больных, на фоне лечения уровень ПКТ значимо снижался. Аналогичная динамика была характерна для ИЛ-6: его содержание в сыворотке крови снизилось к моменту окончания АБТ в 6,8 раза по сравнению с исходным. Снижение уровня фактора некроза опухоли α до референсного значения наблюдалось у большинства пациентов уже в ранние сроки – к 3–5-му дню АБТ. У большинства пациентов отмечалась положительная динамика на фоне АБТ с разрешением дыхательной недостаточности и других осложнений ТВП. Почти у 1/2 больных в ранние сроки достигнуты критерии клинической стабильности, позволившие осуществить переход к пероральной АБТ.

Заключение. Результаты исследования согласуются с данными литературы, свидетельствующими о быстром снижении маркеров воспаления при назначении кларитромицина больным ТВП. Его результаты могут быть отправной точкой для выполнения сравнительных рандомизированных исследований с оценкой как клинических исходов, так и иммунологических показателей при использовании разных классов АБ для лечения ТВП.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибактериальная терапия, кларитромицин, С-реактивный белок, интерлейкин, прокальцитонин

Для цитирования: Синопальников А.И., Рачина С.А., Васильева И.С., Пигусова Н.А., Карпова О.Ю. Кларитромицин при внебольничной пневмонии у взрослых: фокус на противовоспалительную активность. Терапевтический архив. 2022;94(12):1394–1400.

DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202008

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Пневмония – ...надежный лоцман на пути человека к его смерти.

(«Pneumonia... captain of the men of death»)*

Уильям Ослер (William Osler)

Введение

Выбор в качестве эпиграфа к статье о современной антибактериальной терапии (АБТ) тяжелой внебольничной пневмонии (ТВП) у взрослых философского и не лишнего

известного сарказма высказывания У. Ослера (W. Osler) отнюдь не случаен. Сказанное им в «доантибиотическую» эру не утратило, к сожалению, своей актуальности и сегодня, когда мы располагаем большим числом высокоэффективных

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Рачина Светлана Александровна** – д-р мед. наук, проф. РАН, зав. каф. госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. С.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
 E-mail: rachina_s_a@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0002-3329-7846

Синопальников Александр Игоревич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО.
 ORCID: 0000-0002-1990-2042

Васильева Ирина Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. С.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-2654-1561

Пигусова Нина Афанасьевна – врач-пульмонолог отделения пульмонологии ФГБУЗ «КБ №8». ORCID: 0000-0003-1779-5623

Карпова Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. С.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-2912-6793

✉ **Svetlana A. Rachina.** E-mail: rachina_s_a@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

Alexander I. Sinopalnikov. ORCID: 0000-0002-1990-2042

Irina S. Vasilyeva. ORCID: 0000-0003-2654-1561

Nina A. Pigusova. ORCID: 0000-0003-1779-5623

Olga Yu. Karpova. ORCID: 0000-0003-2912-6793

*Osler W. The Principles and Practice of Medicine. 4th ed. New York: Appleton, 1901; p. 108.

Clarithromycin for community-acquired pneumonia in adults: focus on anti-inflammatory properties

Alexander I. Sinopalnikov¹, Svetlana A. Rachina², Irina S. Vasilyeva², Nina A. Pigusova³, Olga Yu. Karpova²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Clinical Hospital №8, Obninsk, Russia

Abstract

Aim. To evaluate clinical efficacy, anti-inflammatory and immunomodulatory activity of clarithromycin in adults with severe community-acquired pneumonia (sCAP).

Materials and methods. A prospective observational study recruited adult hospitalized patients with verified sCAP. Clarithromycin was prescribed as a component of combination antibiotic therapy (ABT) with a β -lactam antibiotic (AB). The choice of β -lactam AB was carried out by the attending physician in accordance with national clinical guidelines and routine practice of the medical institution. Along with assessment clinical efficacy, the dynamics of inflammatory markers in blood serum was recorded: C-reactive protein, procalcitonin (PCT), tumor necrosis factor α , interleukins 1-beta (IL-1) and interleukin 6 (IL-6). The total duration of ABT was 7–14 days.

Results. Altogether 20 patients (13 males, 7 females) aged from 18 to 84 years old were enrolled. As a result of the use of combined ABT with β -lactam AB and clarithromycin, a significant decrease in the level of C-reactive protein was noted by the 3–5th day of therapy (from 74.6 to 14.1 mg/l). An increase in serum PCT was observed in half of the patients; during treatment, the level of PCT significantly decreased. Similar dynamics was detected for IL-6 – its content in the blood serum decreased by the time of the end of ABT by 6.8 times compared with the baseline. A decrease in the level of tumor necrosis factor α to the reference value was observed in most patients already in the early stages – by 3–5 days of ABT. The majority of patients showed positive dynamics of clinical signs and symptoms with resolution of respiratory failure and other complications of sCAP. In almost half of the patients, the criteria for clinical stability were achieved in the early stages, which made it possible to switch to oral ABT.

Conclusion. The results of the study are consistent with literature data indicating a rapid decrease in inflammatory markers when clarithromycin is administered to patients with sCAP. Its results can be a starting point for comparative randomized trials assessing both clinical outcomes and immunological parameters when using different classes of antibiotics for the treatment of sCAP.

Keywords: community-acquired pneumonia, antibiotic therapy, clarithromycin, C-reactive protein, interleukins, procalcitonin

For citation: Sinopalnikov AI, Rachina SA, Vasilyeva IS, Pigusova NA, Karpova OYu. Clarithromycin for community-acquired pneumonia in adults: focus on anti-inflammatory properties. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(12):1394–1400. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202008

антибиотиков (АБ) и вакцин. Так, согласно отчетам экспертов Всемирной организации здравоохранения, инфекции дыхательных путей, прежде всего и главным образом внебольничная пневмония (ВП), на долю которых приходится 6,1% летальных исходов, остаются ведущей инфекционной причиной смерти современного человека [1]. И это печальное лидерство ВП удерживает даже несмотря на то, что за последние годы кумулятивная госпитальная летальность у больных, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), снизилась на 18% [2].

В основном летальные исходы наблюдаются у госпитализированных больных ВП, широко варьируя (6–20%) в зависимости от тяжести течения и исходного клинического статуса пациентов [3–6]. Каждому 9–10-му из их числа из-за развития тяжелой дыхательной недостаточности (ДН), тяжелого сепсиса или септического шока (СШ) потребуются лечение в условиях ОРИТ [7, 8], при этом госпитальная летальность может достигать 30% и более [7, 9].

В данном контексте следует отметить, что раннее начало адекватной парентеральной АБТ способно улучшить результаты лечения и исходы ТВП, особенно у пациентов с высоким риском летального исхода [10–13]. Согласно действующим рекомендациям у больных ТВП следует использовать двойные комбинации АБ: β -лактамы + макролиды либо β -лактамы + «респираторный» фторхинолон (РХ) – левофлоксацин или моксифлоксацин [14–17]. Справедливости ради необходимо учитывать, что данные рекомендации скорее основываются на вероятности охвата наиболее распространенных возбудителей ТВП, но при этом, очевидно, не хватает рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по оценке эффективности различных лечебных стратегий у данной категории пациентов [18].

Ряд наблюдательных исследований у госпитализированных взрослых с ВП продемонстрировал благоприятное

влияние на прогноз заболевания использования двойной АБТ, включавшей макролидный АБ [19]. Однако до настоящего времени отсутствуют завершенные РКИ при ТВП по оценке эффективности различных терапевтических подходов. Здесь же следует указать, что анализ многочисленных неантимикробных свойств макролидов (**рис. 1**) в рамках клинического исследования представляет особый интерес для решения вопроса о том, коррелируют ли результаты экспериментальных исследований с клиническими исходами при ТВП.

Все указанное побудило нас провести пилотное проспективное открытое исследование иммунологических и клинических параметров при назначении кларитромицина в качестве компонента комбинированной АБТ взрослых пациентов с ТВП. **Цель исследования** – изучение клинической эффективности, противовоспалительной и иммуномодулирующей активности кларитромицина у взрослых с ТВП.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы и ФГБУЗ «Клиническая больница №8» ФМБА России в 2018–2019 гг.

В исследование проспективно включались пациенты с ВП, соответствующие следующим критериям:

- 1) наличие добровольного информированного согласия пациента или его законного представителя на участие в исследовании до проведения каких-либо процедур;
- 2) возраст 18 лет и старше;
- 3) установленный диагноз ВП согласно национальным клиническим рекомендациям [14];
- 4) наличие критериев ТВП, предполагавших, по мнению исследователя, необходимость госпитализации

пациента в ОРИТ и назначения внутривенной комбинации АБТ.

Критерии не включения в исследование:

- 1) госпитализация по любому поводу в предшествующие 90 дней;
- 2) наличие бронхоэктазов, муковисцидоза, тяжелой хронической обструктивной болезни легких и других факторов риска инфекции *Pseudomonas aeruginosa*;
- 3) активный туберкулез, опухоли легких;
- 4) первичный или вторичный иммунодефицит любого генеза, включая ВИЧ-инфекцию с количеством CD4-лимфоцитов $<200/\text{мм}^3$, реципиенты трансплантатов органов и тканей, химиотерапия, иммуносупрессивная терапия, включая прием системных глюкокортикостероидов в дозе >10 мг/сут по преднизолону;
- 5) алкоголизм;
- 6) наркомания;
- 7) беременность, грудное вскармливание;
- 8) наличие противопоказаний к применению кларитромицина и аллергических реакций на применение любого β -лактама АБ в анамнезе.

Обследование и лечение пациентов проводились в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по ТВП [14] и принятой в лечебном учреждении рутинной практикой.

Все пациенты получали АБТ, включавшую комбинацию одного из β -лактамов АБ (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим) с кларитромицином. Кларитромицин назначался в дозе 500 мг 2 раза в день в виде внутривенной инфузии с последующим переводом на его пероральный прием. Режим дозирования других АБ определялся инструкциями по медицинскому использованию лекарственных средств (ЛС), одобренным для использования в Российской Федерации. С 3 по 5-й день ежедневно проводилась оценка соответствия критериям клинической стабильности с целью возможного перевода на пероральный прием АБ: снижение температуры тела до субфебрильных цифр ($<37,8^\circ\text{C}$) при двух измерениях с интервалом 8 ч, отсутствие нарушения сознания, частота дыхания $<24/\text{мин}$, частота сердечных сокращений $<100/\text{мин}$, систолическое артериальное давление >90 мм рт. ст., $\text{SpO}_2 >90\%$ или $\text{PaO}_2 >60$ мм рт. ст. (артериальная кровь), отсутствие нарушений всасывания в желудочно-кишечном тракте.

Выбор β -лактама АБ для пероральной терапии осуществлялся лечащим врачом в соответствии с рутинной практикой лечебного учреждения. Общая продолжительность АБТ составила 7–14 дней. Наряду с АБ пациентам назначались антикоагулянты в профилактической дозе, проводилась коррекция ДН, по показаниям – другая фармакотерапия.

При включении в исследование проводился сбор анамнеза, истории настоящего заболевания, регистрация демографических данных, в день 1-й и в динамике регистрировались симптомы и признаки заболевания, проводились стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, рекомендованные взрослым больным ТВП, регистрировались назначенные ЛС, респираторная поддержка, нежелательные лекарственные реакции, которые требовали модификации режима или отмены АБТ. Через 7–10 дней после завершения АБТ проводилась оценка эффективности лечения.

При включении в исследование и в динамике (1–2-й день, 3–5-й и 7–10-й день после завершения АБТ) помимо рутинных лабораторных тестов (развернутый общий ана-

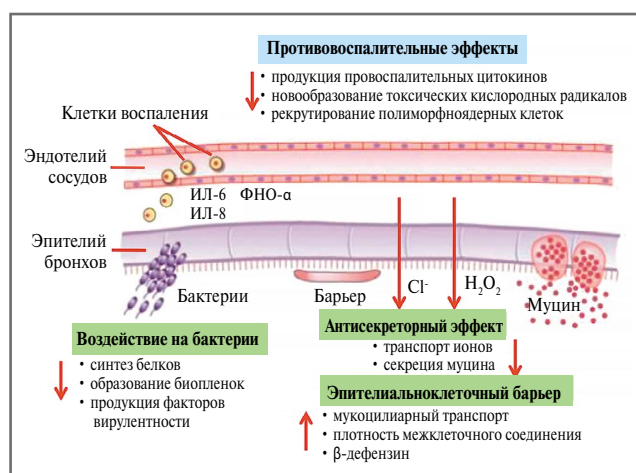


Рис. 1. Противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты макролидов [20].

Fig. 1 Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of macrolides [20].

лиз крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, микробиологические исследования, уровень С-реактивного белка – СРБ) выполнялось определение провоспалительных цитокинов и воспалительных биомаркеров в сыворотке крови – фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина 1-бета (ИЛ-1) и интерлейкина 6 (ИЛ-6) и прокальцитонина (ПКТ).

Определение концентрации ФНО- α и ИЛ проводилось методом твердофазного «сэндвич»-варианта иммуоферментного анализа с использованием наборов ИФА-Бест ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) на ИФА-ридере Multiscan EX (Thermo Labsystems, Китай). Референсные значения биомаркеров составили: ИЛ-1 <5 пг/мл, ИЛ-6 <10 пг/мл, ФНО- α <4 пг/мл.

Определение уровня ПКТ проводилось методом хемилюминесценции на автоматическом анализаторе mini-VIDAS (BioMerieux, Франция) с использованием диагностических наборов BioMerieux (VIDAS BRAHMS, Франция). Стандартизация исследований осуществлялась для каждого набора с применением контрольных образцов и калибровочной карты (VIDAS BRAHMS, Франция). Референсные значения биомаркера составили $<0,1$ нг/мл.

Статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft® Inc., США). Используются методы описательной статистики, закон распределения признаков оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Поскольку закон распределения количественных показателей отличался от нормального, количественные показатели представляли в виде медианного значения показателя, нижнего и верхнего квартилей – $M(Q_{25}; Q_{75})$. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и, где применимо, долю в процентах.

При сравнении значений показателей на разных этапах использовали непараметрический критерий Вилкоксона для связанных выборок. В качестве уровня статистической значимости различий принимали $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 20 пациентов (13 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 18 до 84 лет. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Среди сопутствующих

Таблица 1. Характеристика пациентов с ТВП (n=20)**Table 1. Characteristics of patients with severe out-of-hospital pneumonia – sCAP (n=20)**

Параметр	N
Возраст, M (Q ₂₅ ; Q ₇₅), лет	44 (28; 58)
Доля мужчин	13/20 (65%)
Доля пациентов с хроническими заболеваниями	14/20 (70%)
Осложненное течение ТВП:	17/20 (85%)
ДН	16/20 (80%)
тромбоцитопения	7/20 (35%)
экссудативный плеврит	3/20
сепсис	4/20
острое повреждение почек	3/20
СШ	2/20
тромбоз глубоких вен нижних конечностей	1/20
Частота искусственной вентиляции легких	3/20
Летальный исход в стационаре	3/20

Таблица 2. Динамика уровней провоспалительных цитокинов у пациентов с ТВП**Table 2. Dynamics of proinflammatory cytokine levels in patients with sCAP**

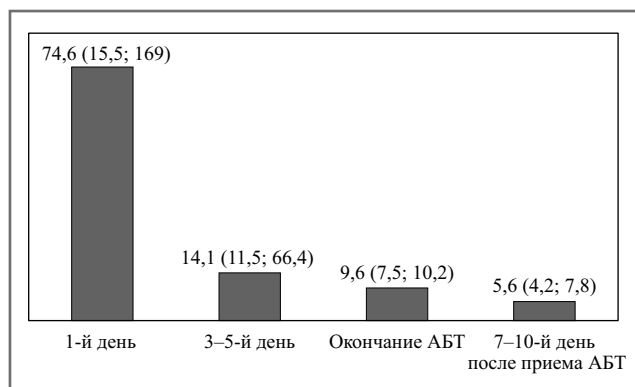
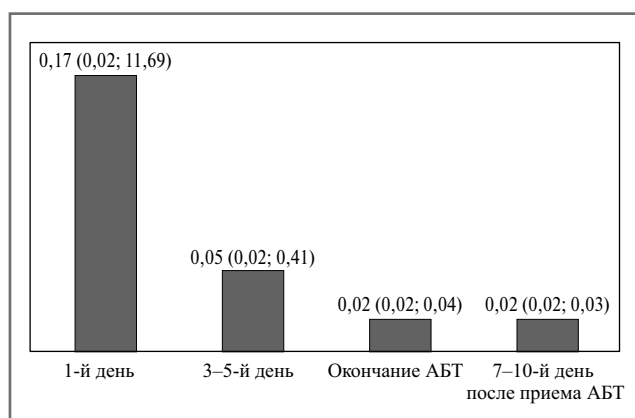
День наблюдения	Значения показателя, M (Q ₂₅ ; Q ₇₅), пг/мл
ИЛ-1	
1-й день	6,9 (0; 12,1)
3–5-й день	6,0 (0; 17,8)
Окончание АБТ	5,5 (0; 13,7)
7–10-й день после АБТ	4,2 (0; 8,5)
ИЛ-6	
1-й день	42,7 (18,1; 5759,0)
3–5-й день	34,2 (6,3; 217,7)
Окончание АБТ	6,25 (3,6; 44,1)*
7–10-й день после АБТ	4,0 (3,8; 11,5)*

*Значимые различия при сравнении с исходным значением.

заболеваний чаще других встречалось ожирение – 8/20 (40%) пациентов, далее следовали хронический бронхит, гипертоническая болезнь и фибрилляция предсердий – по 2/20 случаев соответственно.

Осложненное течение ТВП наблюдалось у 17/20 (85%) пациентов, среди осложнений чаще всего регистрировалась ДН и тромбоцитопения. Сепсис и развитие СШ диагностированы в 4/20 и 2/20 случаев соответственно.

Среди стартовых режимов АБТ наиболее часто использовалась комбинация кларитромицина с цефтриаксоном 9/20 (45%) и с цефтаролином – 5/20 (25%) пациентов соответственно, реже применялись цефотаксим, ампициллин/сульбактам и амоксициллин/клавуланат (по 2 случая каждый). Критерии клинической стабильности в сроки 3–5 дней достигнуты у 9/20 (45%) больных. Эффективность

**Рис. 2. Динамика СРБ у пациентов с ТВП на фоне АБТ, M (Q₂₅; Q₇₅), мг/л.****Fig. 2. Dynamics of C-reactive protein in patients with sCAP treated with combination of antibiotics, M (Q₂₅; Q₇₅), mg/L.****Рис. 3. Динамика ПКТ у пациентов с ТВП на фоне АБТ, M (Q₂₅; Q₇₅), нг/мл.****Fig. 3. Dynamics of procalcitonin in patients with sCAP treated with combination of ABs, M (Q₂₅; Q₇₅), ng/ml.**

АБТ составила 17/20 (85%), летальный исход в стационаре констатирован в 3/20 случаев.

При включении в исследование у пациентов отмечался значительный разброс уровня СРБ в сыворотке крови (от 12,3 до 359,2 мг/л), медиана составила 74,6 (15,5; 169) мг/л. В дальнейшем наблюдалось статистически значимое снижение уровня данного параметра, при этом во все сроки исследования СРБ был значимо ниже соответствующего значения на момент включения в исследование (рис. 2).

Уровень ПКТ до начала терапии варьировал от нормальных значений до 56,57 нг/мл; превышение порогового значения выявлено у 10/20 (50%) пациентов. Медианы показателя в динамике на фоне АБТ представлены на рис. 3. Отмечалось статистически значимое снижение ПКТ в процессе наблюдения по сравнению с первым визитом.

Исследование динамики концентраций цитокинов в плазме крови обследуемых пациентов показало, что медиана ФНО-α на визите 1 составила 5,5 (4; 23,4) пг/мл, ФНО-α снизился до порогового значения к визиту 2 у большинства пациентов [медиана составила 4 (4; 4,5) пг/мл], на визитах 3 и 4 концентрация данного цитокина у всех обследуемых была ниже референсного значения.

Аналогичная динамика установлена и в отношении уровня ИЛ-6 (табл. 2), тогда как концентрация ИЛ-1 в плазме крови больных, включенных в исследование, существенно не изменилась в процессе наблюдения.

Обсуждение

Проблема оптимизации исходов лечения ТВП не теряет актуальности даже на фоне пандемии COVID-19. Как уже говорилось, данную форму ВП отличает быстрое прогрессирование симптомов, высокая летальность и частые клинические неудачи даже при своевременном обращении за медицинской помощью [7, 9, 18].

Причины тяжелого течения ВП могут быть связаны как с возбудителем заболевания, так и с особенностями пациента (коморбидность, генетически детерминированные «дефекты» иммунной системы и др.) [21–25]. Дисрегуляция работы иммунной системы, наблюдающаяся у многих пациентов с ТВП, усиливает легочное повреждение и ухудшает прогноз [26].

В связи с этим интерес к использованию макролидов в составе комбинированной АБТ ТВП обусловлен наличием у препаратов не только антимикробной активности, но и дополнительных свойств, включая противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Макролиды оказывают влияние на такие функции нейтрофилов, как фагоцитоз, хемотаксис, киллинг и апоптоз [27, 28]. Под их влиянием происходит ингибирование окислительного «взрыва», в результате чего уменьшается образование высокоактивных окисляющих соединений, в первую очередь NO, способных повреждать собственные ткани. Взаимодействуя с различными клетками иммунной системы, макролиды ингибируют синтез и/или секрецию провоспалительных цитокинов и усиливают секрецию противовоспалительных цитокинов [29].

Макролиды уменьшают выработку микроорганизмами ряда факторов вирулентности, таких как пневмококковый пневмоллизин, препятствуют их взаимодействию в рамках бактериального кворума и, таким образом, могут ускорять разрешение симптомов ВП и улучшать выживаемость [30, 31].

Неантимикробные эффекты наиболее выражены у 14- и 15-членных макролидов. Так, в эксперименте изучалось действие кларитромицина на воспалительный каскад, приводящий к нейтрофильной инфильтрации в легких после интраназального введения липополисахарида мышам [32]. Показано, что предварительное введение кларитромицина уменьшало выраженность инфильтрации и число нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже, приводило к снижению уровня гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ИЛ-1 β , ФНО- α и sE-селектина.

В исследовании G. Demartini и соавт. у пациентов с ВП кларитромицин значимо снижал концентрацию ИЛ-6 и повышал уровень ИФН- γ , ИЛ-10 в плазме крови на 3 и 7-й день лечения по сравнению с исходным уровнем [33].

В нашем исследовании, включавшем взрослых пациентов с ТВП, на фоне комбинированной АБТ β -лактамом АБ и кларитромицином отмечено значимое снижение уровня известного маркера воспаления СРБ уже к 3–5-му дню терапии (с 74,6 до 14,1 мг/л). Повышение ПКТ в данной популяции наблюдалось лишь у 1/2 больных, при этом на фоне лечения повышенный уровень ПКТ быстро и значимо снижался.

Нужно отметить, что сходная динамика была характерна и для хорошо изученного при пневмонии провоспалительного маркера ИЛ-6. Его содержание в сыворотке крови снизилось к моменту окончания АБТ в 6,8 раза по сравнению с исходным.

Быстрая динамика на фоне лечения также была характерна для ФНО- α – одного из известных индукторов воспалительного ответа. Снижение уровня ФНО- α до референсного значения наблюдалось у большинства пациентов уже в ранние сроки – к 3–5-му дню АБТ.

Следует отметить, что нормализация уровней маркеров воспаления коррелировала с клиническими данными. У большинства пациентов отмечалась положительная динамика на фоне комбинированной АБТ с разрешением ДН и других осложнений ТВП. Почти у 1/2 больных в ранние сроки достигнуты критерии клинической стабильности, позволившие осуществить переход к пероральной АБТ.

Исследуемый режим АБТ, включавший кларитромицин, отличался хорошей переносимостью – ни в одном случае не зарегистрировано нежелательных лекарственных реакций, которые явились бы причиной изменения режима АБТ или его отмены.

Следует отметить, что в ряде нерандомизированных исследований и метаанализов показаны преимущества режимов комбинированной АБТ ТВП, содержащих макролиды, по сравнению с РХ [34–37]. При этом улучшение исходов наблюдалось и в случае выявления устойчивых к макролидам возбудителей, что подчеркивает потенциальный вклад в суммарный эффект неантимикробных эффектов данного класса ЛС [36].

Е. Kyriazopoulou и соавт. в рамках проспективного регистрового исследования в Греции изучали влияние разных режимов АБТ на 28-дневную летальность у 1174 пациентов с ТВП (β -лактамом АБ + кларитромицин vs β -лактамом АБ + азитромицин vs монотерапия РХ vs монотерапия β -лактамом АБ) [38]. При проведении регрессионного анализа показано, что добавление кларитромицина сопровождалось улучшением выживаемости пациентов с ТВП по сравнению с другими режимами АБТ.

Заключение

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные литературы дают основания рассматривать 14–15-членные макролиды как важную опцию комбинированных режимов АБТ ТВП, направленную на улучшение прогноза. Выполненное нами небольшое пилотное исследование с кларитромицином согласуется с исследованиями, свидетельствующими о быстром снижении маркеров воспаления при назначении препарата больным ТВП. Его результаты могут быть отправной точкой для выполнения сравнительных РКИ с оценкой как клинических исходов, так и иммунологических показателей при использовании разных классов АБ для лечения ТВП.

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

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

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

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

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

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

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

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

Список сокращений

АБ – антибиотик
АБТ – антибактериальная терапия
ВП – внебольничная пневмония
ДН – дыхательная недостаточность
ИЛ – интерлейкин
ЛС – лекарственное средство
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПКТ – прокальцитонин
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
РХ – «респираторный» фторхинолон
СРБ – С-реактивный белок
СШ – септический шок
ТВП – тяжелая внебольничная пневмония
ФНО-α – фактора некроза опухоли α

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. Disease burden and mortality estimates. 2000–2016, June 2018, Geneva. Available at: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html. Accessed: 24.06.2019.
- Vallés J, Diaz E, Martín-Loeches I, et al. Evolution over a 15-year period of the clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Med Intensiva*. 2016;40(4):238–45. DOI:10.1016/j.medin.2015.07.005
- Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67:71–9. DOI:10.1136/thx.2009.129502
- Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality. *Clin Infect Dis*. 2017;65(11):1806–12. DOI:10.1093/cid/cix647
- Teixeira-Lopes F, Cysneiros A, Dias A, et al. Intrahospital mortality for community-acquired pneumonia in mainland Portugal between 2000 and 2009. *Pulmonology*. 2019;25(2):66–70. DOI:10.1016/j.pulmoe.2018.06.004
- Ferreira-Coimbra J, Sarda C, Rello J. Burden of community-acquired pneumonia and unmet clinical needs. *Adv Ther*. 2020;37(4):1302–18. DOI:10.1007/s12325-020-01248-7
- Rello J, Perez A. Precision medicine for the treatment of severe pneumonia in intensive care. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(3):297–316. DOI:10.1586/17476348.2016.1144477
- Ranzani OT, Prina E, Menéndez R, et al. New sepsis definition (Sepsis-3) and community-acquired pneumonia mortality: A validation and clinical decision-making study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(10):1287–97. DOI:10.1164/rccm.201611-2262OC
- Nair GB, Niederman MS. Updates on community-acquired pneumonia management in the ICU. *Pharmacol Ther*. 2021;217:107663. DOI:10.1016/j.pharmthera.2020.107666
- Frei CR, Attridge RT, Mortensen EM, et al. Guideline-concordant antibiotic use and survival among patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit. *Clin Ther*. 2010;32(2):293–9. DOI:10.1016/j.clinthera.2010.02.006
- Morgan AJ, Glossop AJ. Severe community-acquired pneumonia. *BJA Educ*. 2016;16(5):167–72. DOI:10.1093/bjaed/mkv052
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1589–96. DOI:10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
- Leroy O, Santré C, Beuscart C, et al. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1995;21(1):24–31. DOI:10.1007/BF02425150
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015;17(2):84–125 [Chuchalin AG, Sinopal'nikov AI, Kozlov RS, et al. Clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;17(2):84–125 (in Russian)].
- Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):295–355 [Avdeev SN, Dekhnich AV, Zaytsev AA, et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):295–355 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355
- Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З., и др. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;1:6–35 [Avdeev SN, Beloborodov VB, Belotserkovskiy BZ, et al. Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations from Russian Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists. *Anesteziology i reanimatologiya*. 2022;1:6–35 (in Russian)]. DOI:10.17116/anaesthesiology20220116
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45–67. DOI:10.1164/rccm.201908-1581ST
- Torres A, Chalmers JD, Dela Cruz CS, et al. Challenges in severe community-acquired pneumonia: a point-of-view review. *Intensive Care Med*. 2019;45(2):159–71. DOI:10.1007/s00134-019-05519-y
- Asadi L, Sligl WI, Eurich DT, et al. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;55(3):371–80. DOI:10.1093/cid/cis414
- Meijvis SC, van de Garde EM, Rijkers GT, Bos WJ. Treatment with anti-inflammatory drugs in community-acquired pneumonia. *J Intern Med*. 2012;272(1):25–35. DOI:10.1111/j.1365-2796.2012.02554.x
- Sligl WI, Marrie TJ. Severe community acquired pneumonia. *Crit Care Clin*. 2013;29(3):563–601. DOI:10.1016/j.ccc.2013.03.009
- Hoogewerf M, Oosterheert JJ, Hak E, et al. Prognostic factors for early clinical failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(11):1097–104. DOI:10.1111/j.1469-0691.2006.01535.x
- Quah J, Jiang B, Tan PC, et al. Impact of microbial Aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):451. DOI:10.1186/s12879-018-3366-4
- Liapikou A, Rosales-Mayor E, Torres A. The management of severe community acquired pneumonia in the intensive care unit. *Expert Rev Respir Med*. 2014;8(3):293–303. DOI:10.1586/17476348.2014.896202
- Müller-Redetzky H, Lienau J, Suttrop N, Witzenthat M. Therapeutic strategies in pneumonia: going beyond antibiotics. *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):516–24. DOI:10.1183/16000617.0034-2015
- Anderson R, Joone G, van Rensburg CEJ. An in-vitro evaluation of the cellular mycoplasmas. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(7):1980–2. DOI:10.1128/AAC.44.7.1980-1982.2000

27. Pollock J, Chalmers JD. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021;71:102095. DOI:10.1016/j.pupt.2021.102095
28. Синопальников А.И., Рачина С.А., Захаренков И.А. Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: возможности макролидов. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(3):217-23 [Sinopal'nikov AI, Rachina SA, Zaharenkov IA. Antibacterial therapy for severe community-acquired pneumonia in adults: the potential of macrolides. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(3):217-23 (in Russian)].
29. Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, et al. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):479-503. DOI:10.1007/s00228-011-1161-x
30. Anderson R, Steel HC, Cockeran R, et al. Clarithromycin alone and in combination with ceftriaxone inhibits the production of pneumolysin by both macrolide-susceptible and macrolide-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(2):224-9. DOI:10.1093/jac/dkl479
31. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):590-615. DOI:10.1128/CMR.00078-09
32. Bosnar M, Bosnjak B, Cuzic S, et al. Azithromycin and clarithromycin inhibit lipopolysaccharide-induced murine pulmonary neutrophilia mainly through effects on macrophage-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-1beta. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;331(1):104-13. DOI:10.1124/jpet.109.155838
33. Demartini G, Esposti D, Marthyn P, et al. Effect of multiple doses of clarithromycin and amoxicillin on IL-6, IFN gamma and IL-10 plasma levels in patients with community acquired pneumonia. *J Chemother*. 2004;16(1):82-5. DOI:10.1179/joc.2004.16.1.82
34. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, et al. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):420-32. DOI:10.1097/CCM.0b013e3182a66b9b
35. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2010;36(4):612-20. DOI:10.1007/s00134-009-1730-y
36. Restrepo MI, Mortensen EM, Waterer GW, et al. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur Respir J*. 2009;33(1):153-9. DOI:10.1183/09031936.00054108
37. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. Is β -Lactam Plus Macrolide More Effective than β -Lactam Plus Fluoroquinolone among Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia?: a Systemic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci*. 2017;32(1):77-84. DOI:10.3346/jkms.2017.32.1.77
38. Kyriazopoulou E, Sinapidis D, Halvatzis S, et al. Survival benefit associated with clarithromycin in severe community-acquired pneumonia: A matched comparator study. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(1):105836. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2019.10.017

Статья поступила в редакцию/The article received: 14.11.2022



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность и безопасность применения алирокумаба в реальной клинической практике

В.А. Корнева[✉], Т.Ю. Кузнецова, И.С. Скопец, Н.Н. Везикова

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

Аннотация

Цель. Оценить результаты двухлетнего применения ингибитора PCSK9 алирокумаба.

Материалы и методы. Группу наблюдения составили 27 пациентов (17 человек с семейной гиперхолестеринемией и 10 пациентов, перенесших инфаркт миокарда), средний возраст – 53,4±4,3 года, мужчин – 70,3%, длительность наблюдения – от 1 до 2,5 года, 18 (66,6%) пациентов получали терапию более 2 лет. Так, 19 пациентов получали алирокумаб в дозе 75 мг/мл 1 раз в 2 нед, 8 – в дозе 150 мг/мл 1 раз в 2 нед. До начала терапии большинство получали максимально переносимую терапию статинами, 10 человек – терапию статинами в сочетании с эзетимибом, 3 пациента – монотерапию эзетимибом из-за непереносимости статинов. Целевыми уровнями холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) считали для пациентов очень высокого риска менее 1,4 ммоль/л, высокого риска – менее 1,8 ммоль/л, экстремального риска – менее 1 ммоль/л.

Результаты. Снижение ХС ЛНП на терапии алирокумабом 58%; целевые уровни ХС ЛНП достигнуты у 77,8%. Уровень снижения ХС ЛНП менее 50%, несмотря на увеличение дозы алирокумаба до 150 мг, отмечен только в 7,4% случаев. Пациенты, потребовавшие перевода на большую дозу препарата, относились к категории очень высокого риска и характеризовались более высоким уровнем ХС и ХС ЛНП, большей частотой встречаемости ишемической болезни сердца, преобладанием мультифокального атеросклеротического поражения. Уровень снижения липопротеидов (а) составил 24,3% к 3-му месяцу терапии, 29,7% – к 6–12-му месяцу. Дестабилизации течения ишемической болезни сердца, новых случаев острого нарушения мозгового кровообращения и транзиторных ишемических атак не зарегистрировано. Для терапии алирокумабом характерны высокая приверженность и хорошая переносимость с отсутствием побочных реакций, в том числе и местного характера.

Заключение. Включение в схему лечения алирокумаба способствовало стабильному течению ИБС, достижению ассоциированных с атеросклерозом целевых показателей ХС ЛНП у 77,8% пациентов, не сопровождалось побочными эффектами в течение двухлетней терапии.

Ключевые слова: гипоплипидемическая терапия, алирокумаб, ингибиторы PCSK9, сердечно-сосудистый риск

Для цитирования: Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Скопец И.С., Везикова Н.Н. Эффективность и безопасность применения алирокумаба в реальной клинической практике. Терапевтический архив. 2022;94(12):1401–1406. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201991

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and safety of the use of alirocumab in real clinical practice

Viktoria A. Korneva[✉], Tatiana Yu. Kuznetsova, Inga S. Scopets, Natalia N. Vezikova

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the results of two-year use of alirocumab in Karelia Republic.

Materials and methods. The observation group consisted of 27 patients (17 patients with familial hypercholesterolemia, 10 patients with the history of myocardial infarction), mean age 53.4±4.3 years, 70.3% men, follow-up duration from one year to 2.5 years, 18 (66.6%) patients received therapy for more than 2 years. 19 patients received alirocumab at a dose of 75 mg/ml once every 2 weeks, eight – at a dose of 150 mg/ml once every 2 weeks. Before the start of therapy, the majority received maximally tolerated statin therapy, 10 patients received statin therapy in combination with ezetemibe, 3 patients received ezetemibe monotherapy due to statin intolerance. The target levels of LDL cholesterol were considered for very high risk patients less than 1.4 mmol/L, high risk – less than 1.8 mmol/L, extreme risk – less than 1 mmol/L.

Results. The reduction of LDL on therapy with alirocumab was 58%; target levels of LDL were achieved in 77.8%. The level of decrease in LDL cholesterol less than 50% was noted only in 7.4% of cases. Patients requiring a large dose of the drug were classified as very high risk, had higher cholesterol and LDL-C levels. The level of Lp(a) decrease on 29.7% by 6–12 months. No destabilization of coronary heart disease, new cases of stroke were registered.

Conclusion. The inclusion of alirocumab in the treatment regimen contributed to the stable course of atherosclerosis-associated diseases, the achievement of LDL cholesterol targets in 77.8% of patients, was not accompanied by side effects during 2.5 years therapy.

Keywords: hypolipidemic therapy, alirocumab, inhibitor PCSK9, high cardiovascular risk

For citation: Korneva VA, Kuznetsova TYu, Scopets IS, Vezikova NN. Efficacy and safety of the use of alirocumab in real clinical practice. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(12):1401–1406. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201991

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Корнева Виктория Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии. Тел.: +7(921)454-82-28; e-mail: vikkorneva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2231-46956

Кузнецова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии. ORCID: 0000-0002-6654-1382

Скопец Инга Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии. ORCID: 0000-0002-5157-5547

Везикова Наталья Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии. ORCID: 0000-0002-8901-3363

[✉]Viktoria A. Korneva. E-mail: vikkorneva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2231-4695

Tatiana Yu. Kuznetsova. ORCID: 0000-0002-6654-1382

Inga S. Scopets. ORCID: 0000-0002-5157-5547

Natalia N. Vezikova. ORCID: 0000-0002-8901-3363

Дислипидемия – один из основных факторов риска развития и неблагоприятного прогноза заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, в связи с чем ее коррекция и достижение целевых показателей липидного спектра в зависимости от категории риска чрезвычайно важны. В 2020 г. принят VII пересмотр отечественных рекомендаций по дислипидемиям [1]. Предыдущая – VI – версия рекомендаций принята сравнительно недавно (2017 г.). Основными предпосылками для принятия новых рекомендаций явились Европейские рекомендации 2019 г., отразившие принципиально новые позиции по целевым уровням липидов и липопротеидов крови, оценке сердечно-сосудистого риска, появились новые подходы к лечению дислипидемий, включая использование моноклональных антител к PCSK9; изменились подходы к терапии дислипидемий у разных категорий пациентов (лиц с сахарным диабетом – СД, семейной гиперхолестеринемией, пожилых, женщин и др.) [2, 3].

Основным положением новых рекомендаций является изменение подходов к оценке категории риска. Так, если раньше ориентировались преимущественно на шкалу SCORE при первичной оценке сердечно-сосудистого риска, то теперь рекомендовано использовать ультразвуковую доплерографию сонных артерий либо мультиспиральную компьютерную томографию с целью оценки коронарного кальция. Шкала SCORE также претерпела изменения: появилась группа пациентов старше 65 лет (до 70 лет). Максимальный уровень общего холестерина (ОХС) с 8 ммоль/л заменен на 7 ммоль/л. Введен дополнительный риск-фактор атеросклероза – показатель липопротеида (а) – ЛП(а), при этом если в Европейских рекомендациях целевой уровень этого показателя <50 мг/дл, то в российских <30 мг/дл.

В новых рекомендациях изменен целевой уровень показателей липидного спектра у разных категорий сердечно-сосудистого риска. Так, для категорий очень высокого риска установлено целевое значение <1,4 ммоль/л вместо 1,8 ммоль/л. Выделена категория экстремального риска, где целевой холестерин (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) обозначен еще ниже – менее 1 ммоль/л [2, 3].

Введение более низких целевых уровней ХС ЛНП и расширение групп пациентов, относящихся к категориям экстремального и очень высокого риска, предъявляет особые требования к гиполипидемической терапии. Изменение целевых уровней ХС ЛНП основывается на результатах, полученных в последних рандомизированных клинических исследованиях FOURIER и ODYSSEY-OUTCOMES [4, 5]. В этих исследованиях анализировался эффект подключения ингибиторов PCSK9 (алирокумаба и эволокумаба) к интенсивной терапии статинами больных с высоким сердечно-сосудистым риском и острым коронарным синдромом (ОКС). Исследования показали наряду с выраженным снижением ХС ЛНП (в ряде случаев до уровня ниже 1 ммоль/л) дополнительное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений.

Исследование DA VINCI четко обозначило возможности оптимизации управления уровнем ХС ЛНП в повседневной практике. Показано, что у каждого 5-го пациента, перенесшего инфаркт миокарда (ИМ), развивается неблагоприятное событие в течение ближайшего года. Примерно 4 из 5 пациентов с очень высоким риском, вероятно, потребуются комбинированная терапия ингибиторами PCSK9 для достижения целевых уровней, возможно, без этапа

эзетимиба [6]. Изменения последовательности комбинированной терапии внесены в рекомендации по ОКС и семейной гиперхолестеринемии (СГХС).

Алирокумаб (Пралуэнт) является полностью человеческим моноклональным антителом (иммуноглобулин G1), обладающим высоким сродством и специфичностью к PCSK9. Алирокумаб ингибирует связывание циркулирующего в крови PCSK9 с рецепторами ЛНП на поверхности гепатоцитов, что приводит к увеличению количества этих рецепторов и активному выведению циркулирующих ЛНП из системного кровотока. Поскольку рецепторы ЛНП также связывают богатые триглицеридами (ТГ) ремнантные липопротеиды очень низкой плотности и липопротеиды промежуточной плотности, алирокумаб может снижать уровни аполипопротеина В, ХС липопротеидов, не являющихся липопротеидами высокой плотности (ЛВП), и ТГ.*

Однако опыт практического применения данной группы препаратов в течение длительного времени в настоящее время представлен недостаточно полно.

Цель – оценить результаты применения ингибитора PCSK9 алирокумаба в течение 2,5 года.

Материалы и методы

Группу наблюдения составили 27 пациентов, получающих алирокумаб, длительность наблюдения – от 1 до 2,5 года, 18 (66,6%) пациентов получали терапию более 2 лет; 19 (70,3%) пациентов получали алирокумаб в дозе 75 мг/мл 1 раз в 2 нед, 8 (29,6%) – в дозе 150 мг/мл 1 раз в 2 нед. Средний возраст пациентов – 53,4±4,3 года, мужчин – 19 (70,3%). В группу включены 17 (62,9%) пациентов с СГХС и 17 (62,9%) пациентов, перенесших ИМ. До начала терапии алирокумабом 14 (51,8%) пациентов получали интенсивную терапию статинами, эквивалентную розувастатину, в дозе 20–40 мг/сут, 5 (18,5%) пациентов получали интенсивную терапию статинами в сочетании с эзетимибом, 5 (18,5%) пациентов получали терапию статинами умеренной интенсивности в сочетании с эзетимибом; 3 (11,1%) пациента получали монотерапию эзетимибом из-за непереносимости статинов (развитие мышечной симптоматики, подтвержденной лабораторными показателями, у 1 пациентки диагностирован рабдомиолиз).

К категории экстремального риска относился 1 (3,7%) пациент, 16 (59,3%) – к категории очень высокого риска, 10 (37%) – к категории высокого риска. Категории риска определялись согласно отечественным рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [1].

Безопасность гиполипидемической терапии оценивалась на основании клинических данных и лабораторных показателей, таких как уровни трансаминаз, общего билирубина, креатинина и глюкозы крови. Для контроля эффективности и безопасности проводилась оценка показателей липидного спектра, уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, глюкозы, ЛП(а) через 3, 6, 12 и 18 мес, 24 и 36 мес. Кроме лабораторных тестов выполнялась электрокардиография и оценивалась клиническая картина. Критериями неблагоприятного исхода считали развитие ОКС, острого нарушения мозгового кровообращения, транзиторных ишемических атак, проведение реваскуляризации миокарда, сердечно-сосудистую смерть. Критериями оценки эф-

*Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пралуэнт. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=72fb3609-34cf-40e6-b158-50d388a4d0d8&t= [State Register of Medicines. Instructions for medical use of drug Praluent. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=72fb3609-34cf-40e6-b158-50d388a4d0d8&t=. 2018 (in Russian)].

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии алирокумабом**Table 1. Dynamics of laboratory indicators against the backdrop of alirocumab therapy**

Лабораторные показатели	Исходно	3 мес (n=27)	6 мес (n=27)	1 год (n=27)	1,5 года (n=20)	2 года (n=18)	2,5 года (n=18)
ОХС, ммоль/л	6,7±0,3	2,8±0,3	2,7±0,14	2,7±0,2	2,8±0,6	2,9±0,5	2,9±0,4
ХС ЛНП, ммоль/л	4,7±0,3	1,8±0,9	1,7±0,8	1,9±0,5	2,0±0,3	2,0±0,4	1,95±0,7
ХС ЛВП, ммоль/л	0,97±0,06	1,0±0,03	1,0±0,03	0,99±0,04	1,1±0,02	0,98±0,08	0,99±0,02
ТГ, ммоль/л	1,98±0,09	1,7±0,04	1,85±0,03	1,87±0,02	1,82±0,04	1,85±0,07	1,89±0,03
ЛП(а), г/л	0,37±0,03	0,28±0,04	0,26±0,05	0,26±0,04	0,27±0,08	0,27±0,05	0,27±0,09
Креатинин, мкмоль/л	86,4±3,5	84,7±4,2	85,6±5,1	85,4±6,2	83,2±7,1	84,1±6,9	86,1±4,3
АЛТ, МЕ/л	27,9±0,2	28,5±0,4	29,0±0,7	28,3±0,5	28,7±0,6	25,4±0,8	26,4±0,9
АСТ, МЕ/л	29±0,7	28±0,6	27,3±0,8	29,3±0,5	28,7±0,4	27,8±0,3	28,4±0,5
Глюкоза мкмоль/л	4,8±0,9	4,7±1,1	4,5±0,9	4,6±0,7	4,8±0,3	4,6±0,9	4,8±0,7

фективности считали отсутствие вышеуказанных клинических проявлений, долю пациентов, достигших целевого ХС ЛНП, а также снижение уровня ЛП(а).

Целевыми уровнями показателей липидного спектра считали: для пациентов очень высокого риска ХС ЛНП менее 1,4 ммоль/л, высокого риска – менее 1,8 ммоль/л, для пациентов экстремального риска – менее 1 ммоль/л [1]. Проведенное исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписывали информированное согласие перед включением в исследование.

Статистический анализ включал методы описательной статистики, в том числе расчет средних значений, стандартных отклонений и ошибок среднего для числовых показателей, а также вычисление абсолютной (n) и относительной частоты для показателей категориального и бинарного типа. Проверка гипотезы о статистической достоверности различия средних значений двух групп проводилась с помощью критерия Стьюдента. Для проверки гипотезы о статистической значимости различия встречаемости отмеченных клинических характеристик пациентов использовались непараметрические критерии χ^2 и в случае абсолютной частоты менее 5 – точный критерий Фишера. Уровень значимости α для принятия гипотезы о статистической значимости различия установлен равным 0,05. Результаты статистической обработки данных представлены в виде «среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего» для числовых показателей либо в виде « n (%)» для показателей категориального и бинарного типов. Все расчеты выполнены средствами программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Динамика лабораторных показателей (средние величины) на фоне терапии алирокумабом представлена в табл. 1. Как видно из представленной таблицы, уже через 3 мес терапии алирокумабом показатели липидного спектра (ОХС, ХС ЛНП) значительно снижались и оставались стабильно низкими в течение дальнейшего наблюдения, мало менялись средние показатели ХС ЛВП и ТГ, и, что также важно, лабораторные показатели безопасности терапии оставались неизменными.

Нами проведено сравнение групп пациентов, получающих терапию алирокумабом в разной дозе: 75 и 150 мг 1 раз в 2 нед (данные представлены в табл. 2). В подгруппе пациентов, получающих 75 мг, 1 (5,3%) человек относился к категории экстремального риска, 8 (42,1%) – к катего-

рии очень высокого риска и 10 (52,6%) – к высокому риску. В подгруппе пациентов, получающих 150 мг препарата, 8 (100%) относились к категории очень высокого риска, что вдвое выше, чем в группе, получающей меньшую дозу препарата, – 11 (57,8%), $p=0,03$.

В группе пациентов, потребовавших применения больших доз, число курящих, пациентов с СД 2-го типа и число мужчин достоверно не различалось по сравнению с пациентами, у которых оказалось эффективно применение препарата в меньшей дозе. Средний возраст также сходный в обеих подгруппах пациентов. В подгруппе пациентов, получающих алирокумаб в дозе 150 мг, выше оказался уровень ОХС, составив, соответственно, $7,65\pm1,4$ по сравнению с $6,1\pm1,3$ ммоль/л ($p=0,01$), уровень ХС ЛНП составил $5,9\pm1,1$ ммоль/л по сравнению с $4,1\pm0,9$ ммоль/л ($p=0,0002$), также отмечены значительные различия по уровню ХС ЛВП: $0,92\pm0,04$ ммоль/л по сравнению с $1,0\pm0,03$ ммоль/л ($p<0,01$).

Выявлено достоверно большее число пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) – 8 (100%) – по сравнению с лицами, получающими алирокумаб в дозе 75 мг, – 11 (57,8%), $p=0,03$, также в 2 раза выше число пациентов, перенесших острый ИМ (ОИМ) в анамнезе, – 5 (62,5%) по сравнению с 7 (36,8%), однако различия не достоверны, что, вероятно, обусловлено размером выборки; и с реваскуляризацией в анамнезе – 7 (87,5%) по сравнению с 8 (42,1%), $p=0,03$. Число пациентов с избыточной массой тела в 1,6 раза выше, однако различия не достоверны. Также в 2 раза выше оказалось число пациентов с мультифокальным атеросклерозом: у 6 (31,6%) пациентов, получающих 75 мг алирокумаба, по сравнению с 5 (62,5%), $p=0,143$.

Кроме того, пациенты, получающие 150 мг, характеризовались более высоким уровнем креатинина – $97,1\pm6,8$ мкмоль/л по сравнению с $80,5\pm8,7$ мкмоль/л, $p<0,0001$. Число пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 в 2 раза выше среди лиц, получающих дозу 150 мг: 7 (87,5%) по сравнению с 8 (42,1%), $p=0,03$. Наблюдалось большее число пациентов с повышенным уровнем ЛП(а): выявлено у 4 (50%) по сравнению с 7 (36,8%).

Целевые уровни показателей липидного спектра не достигнуты у 2 (10,5%) пациентов, получающих 75 мг алирокумаба, и у 4 (50%) в подгруппе пациентов, получающих 150 мг. Это связано с тем, что у 3 пациентов из данной подгруппы отмечались непереносимость статинов и у 1 – невозможность применения максимальных доз статинов. В подгруппе пациентов, получающих 75 мг алирокумаба, у 2 пациентов отмечалось несоблюдение режима статинотерапии (1 пациент) и самостоятельная отмена Эзетрола (1 пациент).

В целом у 21 (77,8%) пациента на фоне комбинированной терапии, включающей алирокумаб, отмечалось достижение целевых показателей липидного спектра, у 6 (22,2%) пациентов они не достигнуты. Причины недостижения целевых показателей липидного спектра: в 2 случаях (7,4%) – снижение приверженности терапии статинами и Эзетролом, у 3 (11,1%) – непереносимость статинов, у 1 (3,7%) – невозможность применения максимальных доз статинов.

В среднем снижение уровня ХС ЛНП у пациентов после присоединения алирокумаба составило 58%, при этом через 3 мес – на 61,7%, через 6 мес – на 63,8%, через 12 мес – 60,6%, через 1,5–2 года – на 57,4%, через 2,5 года – на 58,5%.

Уровень ЛП(а) на фоне терапии алирокумабом снижался через 3 мес терапии на 24,3%, к 6 мес достигался максимум снижения – 29,7%, далее показатель оставался стабильным через год терапии, через 1,5 года составлял 27%, в последующем отмечалось незначительное колебание показателя ЛП(а).

Однако у 2 (7,4%) пациентов, несмотря на перевод на дозу 150 мг, снижение исходного уровня ЛНП оказалось менее 50%, составив 38,3%. Возможной причиной подобной реакции у 1 пациента мог быть повышенный уровень ЛП(а) – он составил 2,02 г/л. У обоих пациентов выявлено снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².

Дестабилизации течения ИБС (развитие ОКС), а также новых случаев острого нарушения мозгового кровообращения и транзиторных ишемических атак не зарегистрировано.

Ни один из пациентов за время наблюдения терапию алирокумабом не прекратил, побочных эффектов, в том числе и местного характера, не отмечено. Один (3,5%) пациент, находившийся на терапии алирокумабом в дозе 150 мг/мл 1 раз в 2 нед, умер вследствие COVID-19-ассоциированной пневмонии.

Таким образом, в реальной практике терапия алирокумабом хорошо переносилась, отсутствовали побочные реакции, в том числе местного характера, а также отмечалась высокая приверженность лечению.

Обсуждение

В настоящее время не вызывает сомнений, что ХС ЛНП является важным фактором, определяющим развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Последний пересмотр отечественных и европейских рекомендаций по дислипидемиям ставит достаточно жесткие целевые уровни ХС ЛНП для пациентов высокого, очень высокого и, особенно, экстремального риска. Достижение таких уровней возможно только при применении препаратов, имеющих достаточно мощный гиполипидемический потенциал, а зачастую с помощью комбинации гиполипидемических средств.

Терапия алирокумабом, по данным исследования ODYSSEY OUTCOMES, способствовала снижению ХС ЛНП (после исключения пациентов, прервавших преждевременно терапию) по сравнению с плацебо на 62,7% – через 4 мес, на 61,0% – через 12 мес и на 54,7% – через 48 мес [5]. Продemonстрирована высокая гиполипидемическая активность как у пациентов с СГХС, так и без нее [7–9].

По нашим данным, применение алирокумаба позволило снизить исходный уровень ХС ЛНП в среднем на 58%, при этом через 3 мес – на 61,7%, через 6 мес – на 63,8%, через 12 мес – на 60,6%, через 1,5–2 года – на 57,4%, через 2,5 года – на 58,5%. Эти данные в целом согласуются с данными ODYSSEY OUTCOMES.

Целевые уровни липидного спектра в нашем исследовании при подключении к терапии алирокумаба достигнуты

Таблица 2. Сравнение клинических характеристик групп пациентов, получающих разные дозы алирокумаба

Table 2. Comparison of clinical characteristics of groups of patients receiving different doses of alirocumb

	Алирокумаб 75 мг/мл – 1 раз в 2 нед (n=19)	Алироку- маб 150 мг/мл – 1 раз в 2 нед (n=8)	P
Средний возраст, лет	54,5±5,7	53,5±6,4	0,691
Мужчин, абс. (%)	14 (73,6)	5 (62,5)	0,572
Курение, абс. (%)	5 (26,3)	2 (25)	0,945
Артериальная гипертензия, абс. (%)	11 (57,9)	–	–
СД 2-го типа, абс. (%)	3 (15,7)	1 (12,5)	0,834
Пациенты с СГХС, абс. (%)	12 (63,1)	5 (62,5)	0,977
Пациенты с ОИМ, абс. (%)	7 (36,8)	5 (62,5)	0,228
Пациенты с ИБС, абс. (%)	11 (57,8)*	8 (100)*	0,031
Коронарная реваскуляризация, абс. (%)	8 (42,1)*	7 (87,5)*	0,033
Мультифокальный атеросклероз, абс. (%)	6 (31,6)	5 (62,5)	0,143
ИМТ≥24,9 кг/м ² , абс. (%)	6 (31,6)	4 (50)	0,375
ОХС, ммоль/л	6,1±1,3*	7,65±1,4*	0,0105
ХС ЛНП, ммоль/л	4,1±0,9*	5,9±1,1*	0,0002
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0±0,03	0,92±0,04	<0,01
Пациенты с ЛП(а) >30 г/л, абс. (%)	7 (36,8)	4 (50)	0,532
Креатинин, мкмоль/л	80,5±8,7	97,1±6,8*	<0,0001
СКФ<60 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	8 (42,1)*	7 (87,5)*	0,033
Экстремальный риск, абс. (%)	1 (5,3%)	–	–
Очень высокий риск, абс. (%)	8 (42,1)	8 (100)	0,006
Высокий риск, абс. (%)	10 (52,6)	–	–

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, *достоверность различий между группами <0,05.

у 77,8% пациентов. Причины недостижения целевых показателей липидного спектра среди лиц, получающих алирокумаб, мы связываем с тем, что у этих пациентов недостаточно полноценной оказалась фоновая терапия статинами. Два пациента самостоятельно снизили дозу статинов и отменили Эзетрол (они получали алирокумаб в дозе 75 мг),

у 3 отмечена непереносимость статинов, а у 1 пациента стало невозможно применять их максимальные дозы (эти пациенты получали алирокумаб в дозе 150 мг).

Важно, что снижение уровня ХС ЛНП при применении алирокумаба ассоциируется со снижением риска развития сердечно-сосудистых событий [10, 11]. В настоящее время выявлена тенденция к меньшему снижению риска МАСЕ на ммоль/л снижения уровня ХС ЛНП по мере снижения СКФ [11, 12]. В подгруппе наших пациентов у лиц, потребовавших перевода на большую дозу алирокумаба, также отмечено снижение СКФ менее 60 у 7 (87,5%) человек, в то время как в подгруппе пациентов, находящихся на меньшей дозе препаратов, такое снижение выявлялось только у 8 (42,1%). Нами отмечены особенности пациентов, которым потребовалась большая доза алирокумаба для достижения целевых уровней липидного спектра, это пациенты категории очень высокого риска. Наряду с более высоким уровнем ОХС и ХС ЛНП у них также чаще имелись в анамнезе ИБС, ИМ, реваскуляризация миокарда, преобладание мультифокального атеросклеротического поражения.

В настоящее время проведен большой метаанализ, подтверждающий роль ингибиторов PCSK9 в профилактике развития острых нарушений мозгового кровообращения [13]. У наших пациентов, получающих терапию алирокумабом в течение 2,5 года, новых случаев острого нарушения мозгового кровообращения и транзиторных ишемических атак не зарегистрировано. Применение ингибиторов PCSK9 позволяет снизить так называемый остаточный сердечно-сосудистый риск, имеющийся даже у пациентов, получающих статины в необходимых дозах [14]. Сила гиполипидемического эффекта у пациентов на монотерапии алирокумабом (при непереносимости статинов) значимо превышала эффект эзетрола, что также важно учитывать при выборе терапии у пациентов, не переносящих статины [15].

Наряду с мощным гиполипидемическим эффектом важным преимуществом алирокумаба как ингибитора PCSK9, которое, возможно, дополнительно способствует снижению сердечно-сосудистых событий, является способность снижать уровень ЛП(а), несмотря на то, что рецепторы ЛНП обладают низким сродством к ним. Точный механизм данного эффекта пока не установлен [16, 17]. На сегодняшний день показано, что степень снижения ЛП(а) не зависит от уровня снижения ХС ЛНП [16]. По нашим данным, уровень ЛП(а) на фоне терапии алирокумабом снижался через 3 мес терапии на 24,3%, к 6 мес достигался максимум снижения – 29,7%, сохранялся стабильным через год терапии, через 1,5 года составлял 27%, а в последующем отмечалось незначительное колебание уровня ЛП(а). У 1 пациента в нашем исследовании мы отметили сниженную гиполипидемическую реакцию на алирокумаб, и у него же выявлено значительное повышение уровня ЛП(а).

ODYSSEY OUTCOMES продемонстрировал, что базовый уровень ЛП(а) предсказывал риск развития сердечно-сосудистых событий (смерть от ИБС, нефатальный ИМ, ишемический инсульт или госпитализацию от нестабильной стенокардии). У пациентов, леченных алирокумабом, снижение уровня ЛП(а) предсказывало снижение абсолютного риска сердечно-сосудистых событий независимо от снижения уровня ХС ЛНП [16]. Снижение на каждые 5 мг/дл ЛП(а) алирокумабом предсказывает снижение на 2,5% относительного риска сердечно-сосудистых событий [18].

Важным для практического использования ингибиторов PCSK9 является то, что, по данным проведенных исследований, отсутствовали побочные эффекты, характерные для статинов (развитие миалгий, рабдомиолиза, а также повышение уровня трансаминаз и повышение риска развития СД) [5, 8]. По нашим данным, в течение длительного наблюдения за пациентами (до 2,5 года) побочных эффектов, в том числе и местного характера, не отмечено.

Ни один из наших пациентов за время наблюдения терапию алирокумабом не прекратил, что свидетельствует о высокой приверженности терапии ингибиторами PCSK9 (в частности, алирокумабом). Лучшая приверженность ингибиторам PCSK9 по сравнению со статинотерапией отмечена и в работах других авторов [19].

Заключение

Снижение уровня ХС ЛНП на терапии алирокумабом составило 58%; целевые уровни ХС ЛНП достигнуты у 77,8% пациентов. Уровень снижения ХС ЛНП менее 50%, несмотря на увеличение дозы алирокумаба до 150 мг, отмечен только в 7,4% случаев; возможные причины – повышенный уровень ЛП(а), снижение уровня СКФ. Уровень снижения ЛП(а) на фоне терапии алирокумабом составил 24,3% к 3-му месяцу терапии, 29,7% – к 6–12-му месяцу терапии.

Дестабилизации течения ИБС (развитие ОКС), а также новых случаев острого нарушения мозгового кровообращения и транзиторных ишемических атак не зарегистрировано в течение всего периода наблюдения. Для терапии алирокумабом в реальной клинической практике характерны высокая приверженность и хорошая переносимость с отсутствием побочных реакций, в том числе и местного характера.

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

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

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

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

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

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

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

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

Список сокращений

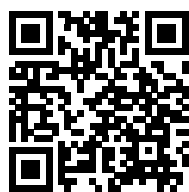
АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИМ – инфаркт миокарда
 ЛВП – липопротеиды высокой плотности
 ЛНП – липопротеиды низкой плотности
 ЛП(а) – липопротеид (а)

ОКС – острый коронарный синдром
 ОХС – общий холестерин
 СГХС – семейная гиперхолестеринемия
 СД – сахарный диабет
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 ТГ – триглицериды
 ХС – холестерин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1:7-40 [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2020;1:7-40 (in Russian)]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455
3. Кухарчук В.В. О новой версии рекомендаций по коррекции дислипидемии с целью профилактики атеросклероза и его осложнений. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1:5-6 [Kukharchuk VV. About the new version of recommendations for the correction of dyslipidemia in order to prevent atherosclerosis and its complications. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2020;1:5-6 (in Russian)]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0001
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER) Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22. DOI:10.1056/NEJMoa1615664
5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107. DOI:10.1056/NEJMoa1801174
6. Stock JK. Da Vinci study: change in approach to cholesterol management will be needed to reduce the implementation gap between guidelines and clinical practice in Europe. *Atherosclerosis*. 2020;314:74-6. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.023
7. Farnier M, Gaudet D, Valcheva V, et al. Efficacy of alirocumab in high cardiovascular risk populations with or without heterozygous familial hypercholesterolemia: pooled analysis of eight ODYSSEY Phase 3 clinical program trials. *Int J Cardiol*. 2016;223:750-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.08.273
8. Kastelein JJ, Hovingh GK, Langslet G, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017;11:195-203. DOI:10.1016/j.jacl.2016.12.004
9. Goldberg AC, Dunbar RL, Hemphill L, et al. A retrospective analysis of clinical use of alirocumab in lipoprotein apheresis patients. *J Clin Lipidol*. 2020;14:818-24. DOI:10.1016/j.jacl.2020.08.005
10. Schwartz GG, Szarek MM, Bhatt DL, et al. Alirocumab Reduces Risk of Death after Acute Coronary Syndrome in Patients with Persistently Elevated Atherogenic Lipoproteins on Intensive Statin Treatment. Presentation at American Heart Association Scientific Session (November 11, 2018), Chicago (Illinois), USA. Available at: <http://abstractsonline.com/pp8/#/4682/presentation/59973>. Accessed: 10.11.2018.
11. Tunon J, Steg PJ, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2020;41:4114-23. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa498
12. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:829-39. DOI:10.1016/S2213-8587(16)30156-5
13. Sagris D, Ntaios G, Georgiopoulos G, et al. Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9 inhibitors and stroke prevention: A meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2021;85:130-2. DOI:10.1016/j.ejim.2020.11.021
14. Diaz R, Li QH, Bhatt DL. Intensity of statin treatment after acute coronary syndrome, residual risk, and its modification by alirocumab: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:33-43. DOI:10.1177/2047487320941987
15. Benhuria B, Ueyama H, Takagib H, et al. PCSK9 Inhibitors and Ezetimibe Monotherapy in Patients Not Receiving Statins: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18:1-8. DOI:10.2174/1570161118666200807114559
16. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Col Cardiol*. 2020;75(2):133-44. DOI:10.1016/j.jacc.2019.10.057
17. Карпов Ю.А. Ингибиторы PCSK9 в улучшении прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: данные исследования ODYSSEY OUTCOMES. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(6):922-34 [Karpov YuA. The Role of PCSK9 Inhibitors in the Improvement of Outcomes in Patients after Acute Coronary Syndrome: Results of ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):922-34 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-922-934
18. Szarek M, Bittner VA, Aylward P. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J*. 2020(41):4245-55. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa649
19. Brandts J, Ray K, Hons B. Low Density Lipoprotein Cholesterol – Lowering Strategies and Population Health Time to Move to a Cumulative Exposure Model. *Circulation*. 2020;141:873-6. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043406

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.11.2022



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность эзофагопротекции в комплексном лечении эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: систематический обзор и метаанализ контролируемых исследований

Д.С. Бордин¹⁻³, Д.Н. Андреев^{✉1}, И.В. Маев¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Аннотация

Цель. Обобщить данные об эффективности применения эзофагопротектора, состоящего из фиксированного комплекса гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата, растворенных в биоадгезивном носителе (полоксамер 407), в комплексной терапии пациентов с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Материалы и методы. Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane и Российский индекс научного цитирования на базе Научной электронной библиотеки. Включались релевантные оригинальные исследования контролируемого дизайна с применением фиксированного комплекса гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата в качестве эзофагопротектора на популяции пациентов с эрозивной формой ГЭРБ.

Результаты. В итоговый анализ включено 3 исследования с участием 181 пациента с эрозивной формой ГЭРБ. Все работы выполнены по единообразному дизайну с оценкой основных конечных точек (полная эпителизация эрозий пищевода и полное разрешение изжоги) через 28 дней от начала терапии. Метаанализ 3 контролируемых исследований продемонстрировал, что комбинированная терапия с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) и эзофагопротектора достоверно эффективнее монотерапии ИПП для полной эпителизации эрозий пищевода на 28-е сутки лечения (относительный риск 1,267, 95% доверительный интервал 1,082–1,483, $p=0,003$; $I^2=21,19\%$), однако не различается относительно полного купирования изжоги на 28-е сутки лечения (относительный риск 1,638, 95% доверительный интервал 0,660–4,067, $p=0,287$; $I^2=92,59\%$).

Заключение. Комбинированная терапия с применением ИПП и Альфазокса достоверно эффективнее монотерапии ИПП для эпителизации эрозий пищевода у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит, эрозии, эзофагопротекция, эзофагопротектор, хондроитин сульфат, гиалуроновая кислота

Для цитирования: Бордин Д.С., Андреев Д.Н., Маев И.В. Эффективность эзофагопротекции в комплексном лечении эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: систематический обзор и метаанализ контролируемых исследований. Терапевтический архив. 2022;94(12):1407–1412. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202011

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of esophagus protection in complex treatment of erosive gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials

Dmitry S. Bordin¹⁻³, Dmitry N. Andreev^{✉1}, Igor V. Maev¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Tver State Medical University, Tver, Russia;

Abstract

Aim. To review the data about the efficacy of esophagus protective agent based on the fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin sulfate dissolved in the bioadhesive carrier (poloxamer 407) in the complex therapy of patients with erosive gastroesophageal reflux disease (GERD).

Materials and methods. A search in MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, and Russian Science Citation Index of Scientific Electronic Library electronic databases was performed. Relevant original controlled studies of a fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin sulfate as an esophagus protective agent in a population of patients with erosive GERD were included.

Results. The final analysis included three studies that enrolled 181 patients with erosive GERD. All the studies had a uniform design with the assessment of the primary endpoints (complete epithelialization of esophageal erosions and complete resolution of heartburn) 28 days after the start of therapy. Meta-analysis of the three controlled trials has demonstrated that combination therapy with proton pump inhibitors (PPIs) and esophagus protective agents is significantly more effective than PPI monotherapy for complete epithelialization of esophageal erosions at 28 days of treatment (relative risk 1.267, 95% confidence interval 1.082–1.483, $p=0.003$; $I^2=21.19\%$), but did not differ for complete resolution of heartburn on the day 28 of treatment (relative risk 1.638, 95% confidence interval 0.660–4.067, $p=0.287$; $I^2=92.59\%$).

Conclusion. Combined therapy with PPI and Alfasoxx is significantly more effective than PPI monotherapy for the epithelialization of esophageal erosions in patients with erosive GERD.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, reflux esophagitis, erosions, esophagus protection, esophagus protecting agent, chondroitin sulfate, hyaluronic acid

For citation: Bordin DS, Andreev DN, Maev IV. Efficacy of esophagus protection in complex treatment of erosive gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(12):1407–1412. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202011

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

✉ Dmitry N. Andreev. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Введение

Согласно обобщенной дефиниции, предлагаемой в современных российских и зарубежных клинических рекомендациях, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это заболевание пищевода, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны, приводящим к спонтанным и регулярно повторяющимся ретроградным забросам в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, патогенез которого носит мультифакторный характер [1, 2]. Данное заболевание является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью на уровне первичного звена здравоохранения во многих странах, что обусловлено чрезвычайно высокой распространенностью ГЭРБ в мировой популяции [3, 4]. Согласно последнему глобальному метаанализу, обобщившему результаты 102 исследований, распространенность ГЭРБ варьирует от 12,9% в странах Азии до 19,5% в странах Северной Америки. Россия относится к странам с высокой частотой ГЭРБ [3]. Последние эпидемиологические исследования показывают, что распространенность данного заболевания в популяциях крупных городов варьирует от 23,6 до 34,2% [5, 6].

В настоящее время принято выделять два основных фенотипа ГЭРБ: неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ), составляющую 70% случаев, а также эрозивный рефлюкс-эзофагит, на долю которого в структуре ГЭРБ приходится около 30% [3]. Эрозивная форма ГЭРБ развивается, когда избыточный рефлюкс кислоты и пепсина приводит к некрозу суперфициальных слоев слизистой оболочки пищевода, вызывая эрозии [3, 7]. Актуальность изучения данного фенотипа ГЭРБ определяется повышенным риском развития осложнений данного заболевания, включая стриктуры пищевода, кровотечения, а также пищевод Барретта [3, 8–11]. Недавние исследования с применением pH-импедансометрии и манометрии высокого разрешения показывают, что при эрозивной форме ГЭРБ количество кислых рефлюксов и ацидификация пищевода более выражены, а также чаще регистрируются структурно-функциональные альтерации пищеводно-желудочного перехода в сравнении с НЭРБ [12, 13]. Для достижения эндоскопической ремиссии пациенты с эрозивным рефлюкс-эзофагитом требуют более эффективной и продолжительной кислотосупрессивной терапии [1, 2, 8]. В большинстве случаев тактика использования ингибиторов протонной помпы (ИПП) приводит к эпителизации эрозий пищевода, однако случаи эндоскопической рефрактерности могут достигать 15% [14]. Значительная доля таких случаев обусловлена тем, что ИПП способны снизить агрессивное воздействие компонентов рефлюкса, но не оказывают влияния на механизмы защиты слизистой оболочки пищевода. [15, 16]. Помимо этого ИПП не способны снижать частоту спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера и других моторных нарушений, ассоциированных с ГЭРБ [3].

Таким образом, учитывая высокую распространенность заболевания в популяции, достаточно большой пул

пациентов остается в группе риска осложненного течения ГЭРБ, что требует поиска возможностей оптимизации лечения эрозивной формы заболевания. В этом направлении перспективным выглядит использование нового класса – эзофагопротекторов, который представлен медицинским изделием Альфакок, состоящим из фиксированного комплекса гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата, растворенных в биоадгезивном носителе (полюксамер 407) [15–17]. Альфакок обволакивает слизистую оболочку пищевода, выступает в качестве механического барьера в отношении детергентных компонентов рефлюктата (соляная кислота, пепсин и компоненты желчи), а также способствует восстановлению барьерной функции и улучшению эпителиальной защиты [17]. Эффективность комбинированной терапии ИПП и Альфакока продемонстрирована в ряде ранних независимых исследований на популяциях пациентов с НЭРБ [18–20].

Основной целью настоящего систематического обзора и метаанализа является обобщение данных об эффективности применения эзофагопротектора Альфакок в комплексной терапии пациентов с эрозивной формой ГЭРБ.

Материалы и методы

Поиск исследований

Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane и РИНЦ на базе Научной электронной библиотеки. Для «серого» поиска использовалась поисковая система Google (Google.com). В вышеперечисленных базах нами анализировались заголовки и абстракты (аннотации). Анализ подлежали работы, опубликованные в период с января 2000 по декабрь 2022 г. Для поиска в MEDLINE/PubMed использовалась следующая комбинация ключевых слов: hyaluronic[Title/Abstract] OR chondroitin[Title/Abstract] AND gerd[Title/Abstract], а также их ближайшие по смыслу аналоги. Поиск в базе данных РИНЦ проводился по следующим запросам с учетом морфологии: «Альфакок», «эзофагопротектор», «эзофагопротекция».

Критерии отбора исследований

Критерии включения в систематический обзор и метаанализ: релевантные оригинальные исследования в периодических рецензируемых изданиях на русском или английском языке; исследования с применением фиксированного комплекса гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата (Альфакок); контролируемый дизайн исследований; исследования на популяции пациентов с эрозивной формой ГЭРБ. В случае обнаружения дублирования результатов между двумя публикациями (из разных или одной электронной базы данных) в финальный анализ отбиралась одна.

Экстракция данных

Два исследователя (Б.Д.С. и А.Д.Н.) независимо друг от друга занимались экстракцией данных, используя стандартизированные формы. Анализировались год публикации,

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, 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. общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ». ORCID: 0000-0003-2815-3992

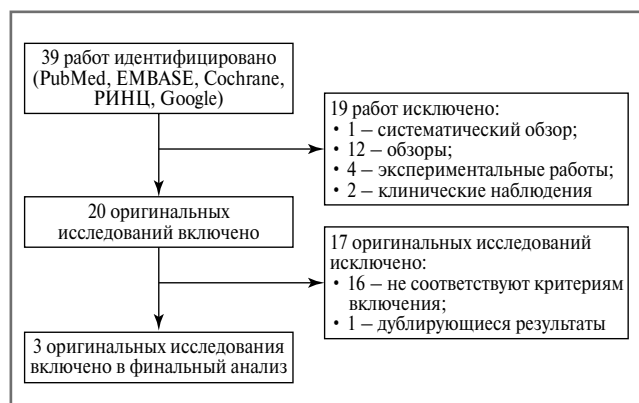
Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6114-564X

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

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

Таблица 1. Характеристика отобранных исследований**Table 1. Characteristics of selected studies**

Исследование, год	Страна	Дизайн	Популяция, n
О.И. Березина и соавт. 2021 [21]	Россия	Рандомизированное сравнительное	40
И.В. Матошина и соавт. 2021 [22]	Россия	Рандомизированное сравнительное	60
Н.В. Бакулина и соавт. 2022 [23]	Россия	Рандомизированное сравнительное	81

**Рис. 1. CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований.****Fig. 1. CONSORT diagram of the study selection strategy in detail.**

страна, дизайн исследования, исследуемая популяция пациентов с эрозивной формой ГЭРБ. Любые разногласия разрешались консенсусом.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 20.118 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 11 (США). Результаты представлены в относительном риске (ОР) и 95% доверительном интервале (ДИ) эпителизации эрозий и разрешения изжоги между сравниваемыми группами. Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи Cochrane's Q критерия и I^2 критерия. При результатах $p < 0,05$ и $I^2 > 50$ констатировалось наличие значимой гетерогенности. Вероятность наличия публикационной ошибки оценивалась в расчете корреляционного теста Бетта-Мазумдара и теста регрессии Эггера.

Результаты

Поиск исследований

Поиск по электронным базам данных выявил 39 опубликованных работ для последующего анализа. Из них 19 исследований исключено, так как они не являлись оригинальными работами (1 – систематический обзор; 12 – обзоры; 4 – экспериментальные работы; 2 – клинические наблюдения). Отобранные 20 работ детально анализировались на соответствие критериям включения, после чего 17 исследований исключено (рис. 1). В итоге оставшиеся 3 оригинальных исследования, отвечающих критериям, включены в настоящий систематический обзор и метаанализ.

Обобщенный анализ исследований

В итоговый анализ включено 3 исследования (табл. 1) [21–23], выполненных в России, с участием 181 пациента с эрозивной формой ГЭРБ, средний возраст популяции со-

ставил 45,3 (95% ДИ 40,0–50,6) года. Все работы выполнены по единообразному дизайну с оценкой основных конечных точек (полная эпителизация эрозий и полное разрешение изжоги) через 28 дней от начала терапии.

В рандомизированном исследовании О.И. Березиной и соавт. (2021 г.) с участием 40 пациентов в группе, принимавшей ИПП (пантопразол) и Альфазокс, отмечена достоверно более выраженная тенденция к ускоренному купированию симптоматики заболевания (изжога, отрыжка и дисфагия). При этом к 28-му дню наблюдения комбинированная терапия позволяла добиться 100% показателя эпителизации эрозий пищевода, тогда как в группе, получавшей монотерапию, эрозии сохранялись у 25% пациентов [21].

Аналогичные результаты показаны в рандомизированном исследовании И.В. Матошиной и соавт. (2021 г.) на популяции 60 пациентов с эрозивной формой ГЭРБ (стадия рефлюкс-эзофагита C/D). Показано, что к 4-й неделе у 10% пациентов, получавших комбинацию ИПП (пантопразол) и Альфазокса, достигнута эндоскопическая ремиссия, а у 90% отмечено уменьшение стадии рефлюкс-эзофагита до стадии A/B, тогда как в группе монотерапии ИПП случаев эндоскопической ремиссии не зафиксировано, а уменьшение стадии рефлюкс-эзофагита описано лишь у 80% больных. Анализ морфологии слизистой оболочки пищевода и уровня экспрессии клаудина-1 до и после лечения показал, что в группе, получавшей комбинированную терапию с применением ИПП и Альфазокса, более часто наступала гистологическая ремиссия с увеличением индекса метки клаудина-1, что говорит о тенденции к восстановлению барьерной функции эпителия пищевода [22].

Рандомизированное сравнительное исследование Н.В. Бакулиной и соавт. (2022 г.) также показало эффективность комбинации ИПП (пантопразол) и Альфазокса на популяции пациентов с эрозивной формой ГЭРБ ($n=81$). Так, через 4 нед лечения по результатам контрольной ЭГДС полное заживление эрозий слизистой оболочки пищевода наблюдалось у 95,1% пациентов группы комбинированной терапии и у 82,1% пациентов контрольной группы. Помимо этого после лечения в группе, получавшей ИПП и Альфазокс, отмечалась значимо меньшая частота возникновения ($p < 0,01$) и выраженности изжоги ($p < 0,01$) [24].

Метаанализ эффективности

Полная эпителизация эрозий на 28-е сутки. Метаанализ 3 контролируемых исследований продемонстрировал, что комбинированная терапия с применением ИПП (пантопразола) и Альфазокса достоверно эффективнее монотерапии ИПП (пантопразола) в рамках полной эпителизации эрозий пищевода к 28-м суткам лечения (ОР 1,267, 95% ДИ 1,082–1,483, $p=0,003$); **рис. 2.** Значимой гетерогенности между результатами исследований не выявлено ($p=0,2812$; $I^2=21,19\%$), поэтому при результирующем анализе использовалась модель фиксированных эффектов.

Вероятность наличия публикационной ошибки исключена по результатам теста Бетта-Мазумдара (Kendall's tau b 1,000; $p=0,1172$) и теста регрессии Эггера ($p=0,1032$).

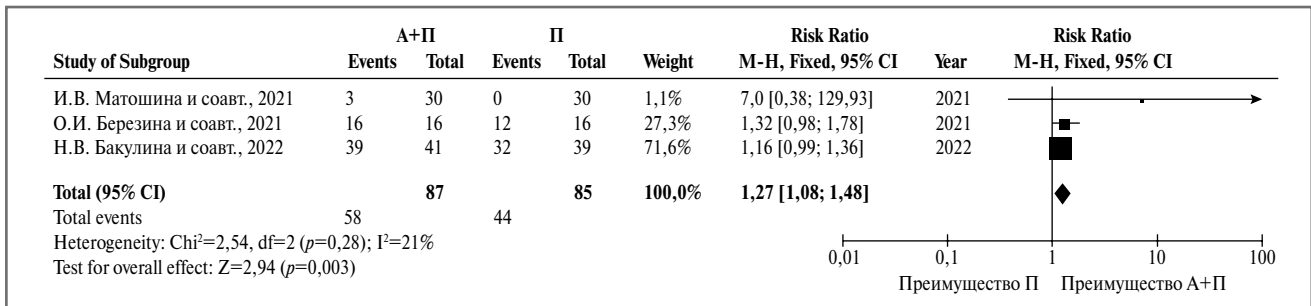


Рис. 2. Эффективность комбинированной терапии с применением ИПП и Альфазокса (A+П) в сравнении с монотерапией ИПП (П) в полной эпителизации эрозий пищевода к 28-м суткам лечения.

Fig. 2. Efficacy of combination therapy with proton pump inhibitors (pantoprazol) and Alfazox versus monotherapy of proton pump inhibitors (pantoprazol) in total esophageal erosion epithelialization by 28 days of treatment.

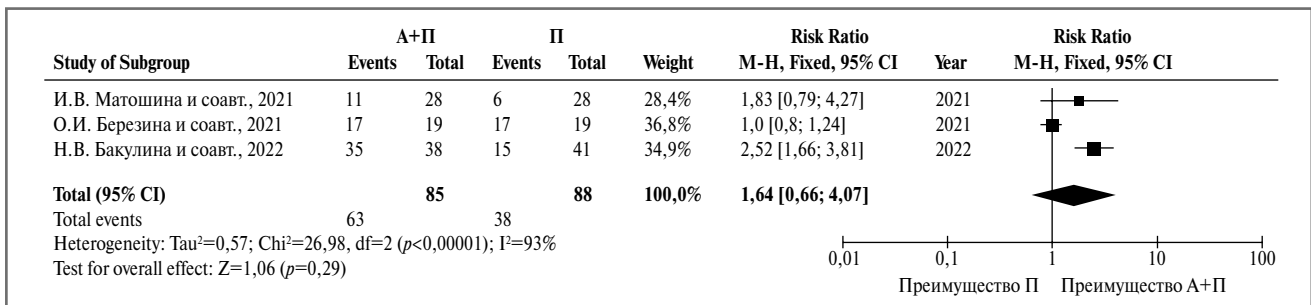


Рис. 3. Эффективность комбинированной терапии с применением ИПП и Альфазокса (A+П) в сравнении с монотерапией ИПП (П) в полном разрешении изжоги к 28-м суткам лечения.

Fig. 3. Efficacy of combination therapy with proton pump inhibitors (pantoprazol) and Alfazox versus monotherapy of proton pump inhibitors (pantoprazol) until complete treatment of heartburn by 28 days.

Полное разрешение изжоги к 28-м суткам. Метаанализ 3 контролируемых исследований продемонстрировал, что комбинированная терапия с применением ИПП и Альфазокса не различается с монотерапией ИПП относительно полного купирования изжоги к 28-м суткам лечения (ОР 1,638, 95% ДИ 0,660–4,067, $p=0,287$); **рис. 3.** Выявлена значимая гетерогенность между результатами исследований ($p<0,0001$; $I^2=92,59\%$), поэтому при результирующем анализе использовалась модель случайного эффекта.

Вероятность наличия публикационной ошибки исключена по результатам теста Бегга–Мазумдара (Kendall's tau b 0,3333; $p=0,6015$) и теста регрессии Эггера ($p=0,4988$).

Обсуждение

Эрозивный рефлюкс-эзофагит является одним из основных фенотипов ГЭРБ, который без адекватной терапии мультиплицирует риски осложненного течения заболевания, включая развитие стриктур пищевода, кровотечений, а также пищевода Барретта [3, 8–11, 25]. ИПП в большинстве случаев эффективно индуцируют эпителизацию эрозий пищевода, однако случаи эндоскопической рефрактерности могут достигать 15% [14]. Это обусловлено ограниченным фармакологическим эффектом ИПП, заключающимся исключительно в снижении продукции соляной кислоты в желудке и уменьшении ее агрессивного воздействия на пищевод [14, 24, 26, 27]. В этой связи, наряду с кислотосупрессией, повышение защитных свойств слизистого барьера пищевода рассматривается в качестве важного направления в лечении ГЭРБ [1].

Эзофагопротекторы – это новая фармакологическая группа, представителем которой является биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитин

Таблица 2. Альфазокс: действующие вещества [15]

Table 2. Alfazox: active ingredients [15]

Вещество	Функция
Гиалуроновая кислота	Репарация слизистой; противовоспалительное действие; индукция экспрессии белков плотных контактов ZO-1
Хондроитин сульфат	Противовоспалительное и антиоксидантное действие; инактивация пепсина
Полоксамер 407	Пролонгация высвобождения других веществ; биоадгезия к слизистой

сульфата (Альфазокс), созданная для защиты слизистой оболочки пищевода [15–17]. Альфазокс обволакивает слизистую оболочку пищевода и выступает в качестве механического барьера в отношении detergentных компонентов рефлюктата (соляная кислота и компоненты желчи), способствуя репарации слизистой и регрессу воспалительных явлений, характерных для эрозивной формы ГЭРБ (табл. 2) [17].

Основной целью настоящего систематического обзора и метаанализа являлось обобщение данных об эффективности применения эзофагопротектора Альфазокс в комплексной терапии пациентов с эрозивной формой ГЭРБ. Метаанализ объединил результаты 3 контролируемых исследований и продемонстрировал, что комбинированная терапия с применением ИПП и Альфазокса достоверно эффективнее монотерапии ИПП для полной эпителизации

эрозий пищевода к 28-м суткам лечения (ОР 1,267, 95% ДИ 1,082–1,483, $p=0,003$). Эти данные подтверждают результаты экспериментальных исследований о снижении воздействия комплекса детергентных факторов, способствующих развитию эрозий слизистой оболочки, при биоадгезии хондроитин сульфата и гиалуроновой кислоты к эпителию пищевода [17]. Помимо этого, обволакивая и защищая поврежденную слизистую, Альфафокс создает благоприятные условия для интенсификации репаративных процессов. Вместе с тем достоверных данных о преимуществах добавления к ИПП Альфафокса в сравнении с монотерапией ИПП для полного купирования изжоги к 28-м суткам лечения эрозивной формы ГЭРБ не показано. Стоит отметить, что данные о высокой эффективности применения комбинации ИПП и Альфафокса при купировании изжоги неоднократно показаны в исследованиях на популяциях пациентов с НЭРБ [28]. Данный факт, вероятно, свидетельствует о том, что в основе генеза изжоги при НЭРБ и эрозивной форме ГЭРБ могут лежать различные механизмы [29, 30].

В метаанализе имеется несколько недостатков. В частности, ограниченное количество исследований, которое проанализировано. Помимо этого все включенные исследования выполнены только в популяции одной страны – России. Несмотря на это, настоящая работа является первой попыткой систематизировать данные об эффективности применения эзофагопротектора, состоящего из фиксированного комплекса гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата, растворенных в биоадгезивном носителе, у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ в рамках комплексной терапии.

Заключение

Таким образом, настоящий систематический обзор и метаанализ показали, что комбинированная терапия с применением ИПП и Альфафокса достоверно эффективнее монотерапии ИПП для эпителизации эрозий пищевода у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ.

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

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ – доверительный интервал
ИПП – ингибиторы протонной помпы

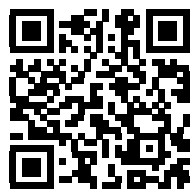
НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь
ОР – относительный риск
РИНЦ – Российский индекс научного цитирования

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
- Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman 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
- Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Maev IV, Busarova GA, Andreev DN. *Bolezni pishchevoda*. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
- Pandit S, Borktor M, Alexander JS, et al. Gastroesophageal reflux disease: A clinical overview for primary care physicians. *Pathophysiology*. 2018;25(1):1-11. DOI:10.1016/j.pathophys.2017.09.001
- 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
- Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):48-56 [Bordin DS, Abdulkhakov RA, Osipenko MF, et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(1):48-56 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201322
- Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(3):275-85. DOI:10.1080/00365520510011579
- Azer SA, Reddivari AKR. Reflux Esophagitis. 2022 May 1. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- Sakaguchi M, Manabe N, Ueki N, et al. Factors associated with complicated erosive esophagitis: A Japanese multicenter, prospective, cross-sectional study. *World J Gastroenterol*. 2017;23(2):318-27. DOI:10.3748/wjg.v23.i2.318
- Takenouchi N, Hoshino S, Hoshikawa Y, et al. Risk of hemorrhage and stricture significantly increases in elderly patients with proton pump inhibitor (PPI)-resistant reflux esophagitis. *Esophagus*. 2020;17(1):87-91. DOI:10.1007/s10388-019-00702-y
- Ronkainen J, Talley NJ, Storskrubb T, et al. Erosive esophagitis is a risk factor for Barrett's esophagus: a community-based endoscopic follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):1946-52. DOI:10.1038/ajg.2011.326
- Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., и др. Показатели pH-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения у пациентов с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(4):23-35 [Maev IV, Barkalova EV, Ovsepyan MA, et al. Indicators of Esophageal pH-Impedance Monitoring and High-Resolution Manometry in Patients with

- Various Forms of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(4):23-35 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-4-23-35
13. Маев И.В., Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А., и др. Паттерны эзофагеальной ацидификации и нарушений моторики при заболеваниях пищевода. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(2):96-105 [Maev IV, Barkalova EV, Kucheryavyy YuA, et al. Patterns of Esophageal Acidification and Impairment of Esophageal Motility in Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett's Esophagus. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(2):96-105 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1211
14. Mermelstein J, Chait Mermelstein A, Chait MM. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:119-34. DOI:10.2147/CEG.S121056
15. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):4-11 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YA, Shaburov RI. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(8):4-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.08.000387
16. Эмбутниекс Ю.В., Валитова Э.Р., Бордин Д.С. Новый подход к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: защита слизистой оболочки пищевода. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(18):16-22 [Embutnieks YuV, Valitova ER, Bordin DS. The New Approach to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: the Protection of the Esophageal Mucosa. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(18):16-22 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2019-15-18-16-22
17. Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, et al. Drugs for improving esophageal mucosa defense: where are we now and where are we going? *Ann Gastroenterol*. 2017;30(6):585-91. DOI:10.20524/aog.2017.0187
18. Palmieri B, Merighi A, Corbascio D, et al. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:3272-8.
19. Savarino V, Pace F, Scarpignato C, Esoxx Study Group. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:631-42. DOI: 10.1111/apt.13914. Epub 2017 Jan 24.
20. Chmielecka-Rutkowska J, Tomasik B, Pietruszewska W. Rola doustnego preparatukwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny w leczeniu pacjentów z refluksiem krtaniowo-gardłowym. *Otolaryngol Pol*. 2019;73(6):38-49. DOI:10.5604/01.3001.0013.5776
21. 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, Bystrovskaya EV, Bordin DS. Combined Therapy of Gastroesophageal Reflux. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(16):32-9 (in Russian)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-16-32-39
22. Матюшина 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 I, 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
23. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Топалова Ю.Г., и др. Эзофагопротективная терапия у пациентов с эрозивным эзофагитом. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):985-91 [Bakulina NV, Tikhonov SV, Topalova YG, et al. Esophagoprotective therapy in patients with erosive esophagitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(8):985-91 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.08.201828
24. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;4:18-22 [Maev IV, Dicheva DT, Andreev DN. Approaches to individualization of treatment of gastroesophageal reflux disease. *Effective Pharmacotherapy*. 2012;4:18-22 (in Russian)].
25. Маев И.В., Андреев Д.Н., Овсепян М.А., Баркалова Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: факторы риска, современные возможности диагностики и оптимизации лечения. *Медицинский совет*. 2022;7:16-26 [Maev IV, Andreev DN, Ovsepyan MA, Barkalova EV. Gastroesophageal reflux disease: risk factors, current possibilities of diagnosis and treatment optimization possibilities of diagnosis and treatment optimisation. *Meditinskiy sovet*. 2022;7:16-26 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26
26. Blackshaw LA, Bordin DS, Brock C, et al. Pharmacologic treatments for esophageal disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1325:23-39. DOI:10.1111/nyas.12520
27. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2014;2:76-81 [Bordin DS. The acid pocket as the pathogenic basis and therapeutic target in gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(2):76-81 (in Russian)].
28. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., и др. Эффективность эзофагопротектора в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: систематический обзор. *Медицинский совет*. 2022;15:20-6 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, et al. Efficacy of an esophageal mucosal protectant in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2022;15:20-6 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-15-20-26
29. Xu C, Niu X. Progress on the Mechanism of Visceral Hypersensitivity in Nonerosive Reflux Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2022;2022:4785077. DOI:10.1155/2022/4785077
30. Norita K, Asanuma K, Koike T, et al. Impaired Mucosal Integrity in Proximal Esophagus Is Involved in Development of Proton Pump Inhibitor-Refractory Nonerosive Reflux Disease. *Digestion*. 2021;102(3):404-14. DOI:10.1159/000508661

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.11.2022



OMNIDOCTOR.RU



Лечение токсического гепатита у пациентов, перенесших COVID-19

И.В. Маев¹, Р.И. Шабуров^{1,2}, А.И. Павлов³, А.И. Молодова¹, А.Г. Каракозов^{✉1}, С.П. Казаков^{4,5}, Е.Г. Лебедева¹, А.Ф. Иволгин³, М.Н. Еремин¹, О.Б. Левченко¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Россия;

³ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Красnogорск, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. В статье отражено клиническое значение ранней диагностики токсического гепатита у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, с определением клиничко-лабораторных предикторов ответа на терапию. Представлен динамический анализ эффективности терапии токсического гепатита у пациентов трех опытных групп и группы контроля.

Цель. Повышение эффективности лечения токсического гепатита у пациентов, перенесших COVID-19.

Материалы и методы. На базе вновь созданных инфекционных центров ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» и ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» пролечены 996 пациентов с COVID-19, у которых были выявлены клиничко-лабораторные признаки токсического поражения печени (цитолитический и/или холестатический синдромы) на фоне терапии COVID-19.

Результаты. На 14-й день от начала терапии в 3-й группе отмечалось значимое снижение клинических проявлений желтухи у 163 (72,8%) пациентов, на 21-й день лечения данный симптом был купирован у всех пациентов. В 1 и 2-й группах снижение клинических проявлений желтухи было достоверно ниже – 122 (55,2%) и 134 (58,8%); $p < 0,05$. По окончании терапии во всех опытных группах проявления желтухи не наблюдались, в то время как в группе контроля редукция симптома достигнута лишь у 47 (14,5%) пациентов.

Заключение. Применение препаратов с гепатопротективным действием в виде монотерапии в 1-й (урсодезоксихолевая кислота) и 2-й (адemetионин) группах показало невысокий терапевтический эффект с положительной динамикой клиничко-лабораторных показателей активности токсического гепатита. Применение комбинированного лечения в 3-й группе (урсодезоксихолевая кислота и адemetионин) продемонстрировало максимальный терапевтический эффект, выраженную положительную динамику в виде нормализации клиничко-лабораторных показателей активности токсического гепатита.

Ключевые слова: токсический гепатит, монотерапия, комбинированная терапия, диагностика, предиктор, гепатопротективный, лабораторные показатели, COVID-19

Для цитирования: Маев И.В., Шабуров Р.И., Павлов А.И., Молодова А.И., Каракозов А.Г., Казаков С.П., Лебедева Е.Г., Иволгин А.Ф., Еремин М.Н., Левченко О.Б. Лечение токсического гепатита у пациентов, перенесших COVID-19. Терапевтический архив. 2022;94(12):1413–1420. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202021

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Каракозов Арам Григорьевич** – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Тел.: +7(925)517-13-47; E-mail: aram_k@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3196-4457

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

Шабуров Рафик Исакович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», глав. врач ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина». ORCID: 0000-0001-9741-0150

Павлов Александр Игоревич – д-р мед. наук, доц., зам. нач. госпиталя по медицинской части ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого». ORCID: 0000-0003-1836-7946

Молодова Алевтина Игоревна – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-3302-6541

Казаков Сергей Петрович – д-р мед. наук, доц., зав. каф. медицинской биохимии и иммунопатологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, нач. центра клинической лабораторной диагностики – главный лаборант ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-6528-1059

Лебедева Екатерина Геннадиевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-9572-1932

Иволгин Александр Федорович – нач. неврологического центра – главный невролог ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого». ORCID: 0000-0002-8849-680X

Еремин Михаил Николаевич – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-8798-5011

✉ **Aram G. Karakozov.** E-mail: aram_k@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3196-4457

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

Rafik I. Shaburov. ORCID: 0000-0001-9741-0150

Alexandr I. Pavlov. ORCID: 0000-0003-1836-7946

Alevtina I. Molodova. ORCID: 0000-0003-3302-6541

Sergey P. Kazakov. ORCID: 0000-0001-6528-1059

Ekaterina G. Lebedeva. ORCID: 0000-0001-9572-1932

Aleksandr F. Ivolgin. ORCID: 0000-0002-8849-680X

Mikhail N. Eremin. ORCID: 0000-0002-8798-5011

Treatment of toxic hepatitis in COVID-19 patients

Igor V. Maev¹, Rafik I. Shaburov^{1,2}, Alexandr I. Pavlov³, Alevtina I. Molodova¹, Aram G. Karakozov^{✉1}, Sergey P. Kazakov^{4,5}, Ekaterina G. Lebedeva¹, Aleksandr F. Ivolgin³, Mikhail N. Eremin¹, Olga B. Levchenko¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Central Clinical Hospital "RZHD-Medicine", Moscow, Russia;

³Vishnevsky 3-rd Central Military Clinical Hospital, Krasnogorsk, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁵Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Background. The article reflects the clinical significance of the early diagnosis of toxic hepatitis in patients who have undergone a new coronavirus infection with the determination of clinical and laboratory predictors of the response to therapy. A dynamic analysis of the effectiveness of toxic hepatitis therapy in patients of three experimental groups and a control group is presented.

Aim. The aim of the present study is to increase the effectiveness of the treatment of toxic hepatitis in patients who have undergone COVID-19.

Materials and methods. On the basis of the newly created infection centers of the Central Clinical Hospital "RZHD-Medicine" and Vishnevsky 3-rd Central Military Clinical Hospital 996 patients with COVID-19, who had clinical and laboratory signs of toxic liver damage (cytolytic and/or cholestatic syndromes) against the background of COVID-19 therapy.

Results. On the 14th day from the start of therapy in group 3, there was a significant decrease in the clinical manifestations of jaundice in 163 (72.8%) patients, on the 21st day of treatment, this symptom was stopped in all patients. In groups 1 and 2, the decrease in clinical manifestations of jaundice was significantly lower – 122 (55.2%) and 134 (58.8%); $p < 0.05$. At the end of therapy, no manifestations of jaundice were observed in all experimental groups, while in the control group, symptom reduction was achieved only in 47 (14.5%) patients.

Conclusion. The use of drugs with hepatoprotective effect in the form of monotherapy in groups 1 (UDCA) and 2 (ademetionine) showed a low therapeutic effect with positive dynamics of clinical and laboratory indicators of toxic hepatitis activity. The use of combined treatment in group 3 (UDCA and ademetionine) demonstrated the maximum therapeutic effect, pronounced positive dynamics in the form of normalization of clinical and laboratory indicators of toxic hepatitis activity.

Keywords: toxic hepatitis, monotherapy, combination therapy, diagnosis, predictor, hepatoprotective, laboratory parameters, COVID-19

For citation: Maev IV, Shaburov RI, Pavlov AI, Molodova AI, Karakozov AG, Kazakov SP, Lebedeva EG, Ivolgin AF, Eremin MN, Levchenko OB. Treatment of toxic hepatitis in COVID-19 patients. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(12):1413–1420.

DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202021

Введение

В декабре 2019 г. в городе Ухань, КНР, выявлена инфекция SARS-CoV-2 [1–5]. Коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) имеет широкий спектр клинических проявлений от бессимптомного носительства до вирусной пневмонии, а также различные внепочечные проявления, включая поражение печени [1–8].

Гипервоспалительная реакция на COVID-19 может усугубить повреждение печени. Лабораторные тесты показывают повышение уровня цитокинов и других воспалительных реагентов в плазме, что может привести к развитию цитокинового шторма. Это ведет к гепатоцеллюлярному иммуноопосредованному повреждению из-за вирус-индуцированных цитотоксических (CD8) Т-клеток и индукции дисрегулируемого врожденного иммунного ответа [9–12]. Другой предполагаемый механизм связан с изменениями сосудистого барьера кишечника и микробиоты. Дополнительно высказано предположение, что нарушение функции печени у пациентов с COVID-19 также может быть связано с побочным (токсическим) действием лекарственных препаратов. Эта теория подтверждена обнаружением умеренного микровезикулярного стеатоза с легким воспалением печени у этих пациентов [1, 2, 4–8].

Отмечено, что многие пациенты, страдающие COVID-19, принимали жаропонижающие средства, в том числе производные парацетамола, передозировка которых является хорошо установленным этиологическим фактором повреждения печени. Противомаларийный препарат гидроксихлорохин является одним из лекарственных средств, предлагавшихся ранее для включения в схемы лечения

COVID-19. Азитромицин используется в комбинированной терапии у пациентов, не переносящих пенициллиновую группу. Это поражение печени носит гепатоцеллюлярный характер [13–15].

Лечение тяжелой формы COVID-19 противовирусными препаратами, входящими в протоколы лечения данной инфекции, также может привести к лекарственному поражению печени. Так, например, ремдесивир, фавипиравир, комбинация лопинавир/ритонавир, тоцилизумаб и другие препараты могут приводить к появлению лабораторных признаков цитолиза и холестаза [15, 16].

При новой коронавирусной инфекции COVID-19 поражение печени проявляется преимущественно повышением уровня ферментов печени в сыворотке крови. Так, у 14,8–53,1% всех заболевших отмечается повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и общего билирубина. Существуют патоморфологические данные, полученные при анализе биоптатов печени у лиц, умерших от COVID-19, свидетельствующие, что у пациентов отмечался микровезикулярный стеатоз с признаками невыраженного лобулярного воспаления, характерными для лекарственно-индуцированного поражения печени [1–8, 14–17].

Хронические заболевания печени (ХЗП) представляют собой основное бремя болезней во всем мире. Как правило, пациенты с ранее существовавшим ХЗП могут быть более восприимчивы к повреждению печени от COVID-19 [1, 2, 4–8]. Пациенты с ХЗП, в том числе циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой, имеют высокий риск тяжелой формы COVID-19 и смертности [14, 17, 18]. Эффективность

Левченко Ольга Борисовна – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-6594-7006

Olga B. Levchenko. ORCID: 0000-0002-6594-7006

Таблица 1. Распределение пациентов по группам ($M \pm m$)**Table 1. Distribution of patients by group ($M \pm m$)**

	Опытные группы			Контрольная группа
	1-я	2-я	3-я	
Число человек, абс. (%)	221 (22,22)	228 (22,86)	224 (22,44)	323 (32,48)
Пол (муж./жен.), абс. (%)	157 (71)/64 (29)	159 (70)/69 (30)	157 (70)/67 (30)	233 (72)/90 (28)
Средний возраст, лет (муж./жен.)	54,6 $\pm$ 18,2/48,7 $\pm$ 19,2	55,43 $\pm$ 18,6/50,3 $\pm$ 18,6	53,5 $\pm$ 17,7/49,4 $\pm$ 16,6	54,3 $\pm$ 17,9/51,7 $\pm$ 18,4

патогенетической терапии при патологии печени определяется своевременностью и полнотой мероприятий по лечению ХЗП [17–20].

Таким образом, согласно литературным данным, механизмы поражения печени при COVID-19 включают: прямое цитопатическое действие вируса SARS-CoV-2 на печень (проникновение вируса в клетку происходит через связывание S-белка вируса с рецепторами ACE2, значительное повышение экспрессии которого выявляется в холянгиоцитах и гепатоцитах), иммунное воспаление (цитокиновый шторм в рамках системного воспалительного ответа) [9–12], лекарственно-индуцированное поражение печени вследствие применения для лечения инфекции препаратов с потенциальными гепатотоксичными эффектами [1–4, 6, 14–16]. Активированные Т-лимфоциты атакуют инфицированные клетки организма, приводя к их апоптозу и некрозу [11, 12]. Осложнения, связанные с COVID-19, такие как респираторный дистресс-синдром и другие, вызывают гипоксию и шок, которые могут привести к ишемии и реперфузионной дисфункции печени. Последующее увеличение количества активных форм кислорода и продуктов их перекисного окисления может действовать как вторичный посредник, дополнительно усиливая высвобождение множества провоспалительных факторов и повреждение печени [9–12].

Цель исследования – повышение эффективности лечения токсического гепатита у пациентов, перенесших COVID-19.

Задачи исследования:

- 1) разработка оптимальных схем лечения больных с токсическим поражением печени, перенесших новую коронавирусную инфекцию, с использованием препаратов, обладающих гепатопротективным действием;
- 2) оценка эффективности схем лечения на основе динамики клинической картины и лабораторно-инструментальных показателей;
- 3) определение предикторов ответа на терапию.

Материалы и методы

С июня 2020 по январь 2022 г. на базе вновь созданных инфекционных центров ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» и ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» проведено лечение 22 149 пациентов с COVID-19. Из них мужчин было 16 833 человека, женщин – 5316. Состояние всех пациентов оценивалось как средней тяжести. Всем больным проводилась комплексная терапия согласно утвержденным Минздравом России временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» в редакциях начиная с версии 7 (03.06.2020) по 14-ю версию (27.12.2021). Всего 996 пациентов (4,5% всех пролеченных в

инфекционном отделении) были направлены на дальнейшее лечение. У всех этих пациентов выявлены клинико-лабораторные признаки токсического поражения печени (цитолитический и холестатический синдромы). Мужчин было 715, женщин – 281, средний возраст мужчин составлял 54,45 $\pm$ 18,01 года, женщин – 49,37 $\pm$ 19,3 года.

Согласно цели и задачам исследования были сформированы 4 группы (1 контрольная и 3 опытные); табл. 1. В опытные группы включены: 1-я группа – 221 человек, 2-я группа – 228 человек, 3-я группа – 224 человека. Группу контроля составили 323 пациента. Часть пациентов воздерживалась от перевода в отделения стационара для проведения реабилитационных лечебных мероприятий, предпочитая восстановительное лечение в амбулаторных условиях, и мы их в дальнейшем не учитывали.

У пациентов всех 4 групп имели место синдромы цитолиза и холестаза без достоверных отличий между группами по клинико-лабораторным показателям.

Больные контрольной группы, находящиеся на лечении в отделениях медицинской реабилитации ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского» и отделения профилактики и восстановительного лечения ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», осознанно отказывались от приема фармакологических препаратов. Им было назначено: диетотерапия, лечебная физкультура, дыхательная гимнастика, физиотерапевтическое лечение.

Критерии включения в исследование пациентов опытных групп: лица в возрасте от 18 до 75 лет, завершившие лечение COVID-19 в инфекционном отделении и продолжающие лечение в центре гастроэнтерологии и гепатологии с сохраняющейся клинической картиной и лабораторно-инструментальными показателями токсического гепатита.

Критерии невключения опытных групп: вирусные и аутоиммунные гепатиты, злокачественная опухоль (метастазы) печени, токсические гепатиты иного генеза, доброкачественная гипербилирубинемия (синдром Жильбера и др.).

Критерии включения в исследование пациентов группы контроля: лица в возрасте от 18 и до 75 лет, завершившие лечение COVID-19 в инфекционном отделении и переведенные в отделения реабилитации (восстановительного лечения) с сохраняющейся клинической картиной и лабораторно-инструментальными показателями токсического гепатита.

Критерии невключения в группы контроля – аналогичные опытным группам.

Выбор терапии поражения печени с включением препаратов, обладающих гепатопротективным эффектом, основан на клинических рекомендациях для врачей, разработанных коллективом авторов во главе с главным внештатным специалистом – гастроэнтерологом Минздрава России академиком РАН В.Т. Ивашкиным [9].

Все пациенты в опытных группах получали медикаментозное лечение с включением препаратов, обладающих гепатопротективным эффектом. Пациентам 1 и 2-й опытных

Таблица 2. Распределение пациентов по группам в зависимости от состава терапии**Table 2. Distribution of patients according to the composition of therapy**

	Опытные группы			Контрольная группа
	1-я	2-я	3-я	
Проводимое медикаментозное лечение	УДХК 10 мг/кг в сутки после еды	Адеметионин 800 мг/сут внутривенно капельно 14 дней, с 15-го дня – перорально 800–1600 мг/сут	Адеметионин 800 мг/сут внутривенно капельно 14 дней, с 15-го дня перорально 800–1600 мг/сут + УДХК 10 мг/кг в сутки после еды	Фармакологические препараты не назначались

Таблица 3. Результаты лабораторных исследований до начала терапии ($p>0,05$)**Table 3. Laboratory results prior to therapy ($p>0,05$)**

Показатель	Норма	Опытные группы			Контрольная группа
		1-я	2-я	3-я	
ОАК					
Лейкоциты (WBC), 10 ⁹ /л	4,00–11,00	8,53	9,11	7,85	10,31
Эритроциты (RBC), 10 ¹² /л	4,2–6,1	4,31	5,87	4,59	5,19
Гемоглобин (HGB), г/л	120–180	124	158	173	161
Тромбоциты (PLT), 10 ⁹ /л	130–400	147	259	311	273
Биохимический анализ крови					
АЛТ, ед/л	0,00–55,00	218	235	227	231
АСТ, ед/л	5,00–34,00	205	211	218	207
ГГТ, ед/л	12,00–64,00	357	320	336	342
ЩФ, ед/л	40,00–150,00	412	435	429	433
Билирубин общий, мкмоль/л	3,40–20,50	54,3	56,15	57,7	57,21
Билирубин непрямой, мкмоль/л	<16,5	22,5	26,75	25,1	26,51
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–5,1	31,8	29,4	32,6	30,7
Альбумин, г/л	35,00–52,00	34	34	32	33
Протромбиновый индекс, %	78,50–120,10	71	75	73	72

Примечание. Здесь и далее в табл. 5 показатели выше и/или ниже референсных значений отмечены полужирным шрифтом, ЩФ – щелочная фосфатаза.

групп назначался только один из препаратов: в 1-й группе назначался препарат урсодезоксихолевой кислоты – УДХК [торговое название Эксхол капсулы (250 мг) в дозе 10 мг/кг в сутки], во 2-й группе – препарат адеметионин (торговое название Самеликс) в дозе 800 мг/сут внутривенно капельно в течение 14 дней в составе ступенчатой терапии, с последующим переходом на прием пероральной формы в дозе 800–1600 мг/сут в зависимости от индивидуальных особенностей пациента – возраста, массы тела, степени выраженности токсического поражения печени и др. Пациентам 3-й опытной группы – совместно те же препараты УДХК и адеметионина в вышеуказанных дозировках; 4-я группа (контрольная) фармакологические препараты не получала (табл. 2) [18, 19]. Пациентам всех групп проводились консультации врачей-специалистов (по показаниям).

Результаты и обсуждение

При анализе клинических проявлений токсического поражения печени у пациентов, перенесших COVID-19, среди всех групп исследования выделены следующие преобладающие жалобы и симптомы: общая слабость и снижение работоспособности – 981 (98,5%), кожный зуд – 891 (89,4%), желтуха (желтушность склер и видимых слизистых, кожных покровов) – 956 (96,0%), периодическая головная боль – 684 (68,7%) пациента.

При динамическом обследовании в 3-й группе пациентов уже через 14 дней от начала терапии отмечалось значимое снижение лабораторных показателей и кожных проявлений желтухи – у 163 (72,8%) больных данный симптом был купирован, в то время как в 1 и 2-й опытных группах показатель был достоверно ниже – 122 (55,2%) и 134 (58,8%); $p<0,05$. По окончании терапии во всех опытных группах проявления желтухи не наблюдались, в то время как в группе контроля редукция симптома достигнута лишь у 47 (14,5%) пациентов.

Сходную динамику через 14 дней от начала терапии мы отметили по снижению жалоб на кожный зуд – у 176 (78,5%) пациентов 3-й группы данный симптом не наблюдался, в то время как в 1 и 2-й опытных группах динамика была ниже – купирование симптома достигнуто у 130 (58,8%) и 141 (61,8%) пациента в 1 и 2-й группах соответственно ($p<0,05$). В группе контроля жалобы на кожный зуд по окончании терапии не предъявляли лишь 67 (20,7%) пациентов.

Положительная динамика жалоб на общую слабость и снижение работоспособности получена лишь в опытных группах исследования по окончании терапии: жалоб не предъявляли 68 (30,3%) пациентов 3-й группы, 54 (24,4%) и 63 (27,6%) пациента в 1 и 2-й группах соответственно. Достоверных различий между опытными группами исследования не получено ($p>0,05$). В группе контроля данный симптом продолжал сохраняться у 100% пациентов. При

Таблица 4. Динамика изменения показателей ОАК ($p>0,05$)
Table 4. Dynamics of change of indicators of general blood analysis ($p>0.05$)

Показатель	Норма	Результаты, сут			
		1-е	7-е	14-е	21-е
Опытная группа 1					
Лейкоциты (WBC), 10 ⁹ /л	4,00–11,00	8,53	9,42	9,11	8,75
Эритроциты (RBC), 10 ¹² /л	4,2–6,1	4,31	5,17	4,92	5,23
Гемоглобин (HGB), г/л	120–180	124	121	125	122
Тромбоциты (PLT), 10 ⁹ /л	130–400	147	158	153	149
Опытная группа 2					
Лейкоциты (WBC), 10 ⁹ /л	4,00–11,00	9,11	9,51	10,12	9,37
Эритроциты (RBC), 10 ¹² /л	4,2–6,1	5,87	5,37	5,21	5,63
Гемоглобин (HGB), г/л	120–180	158	163	159	161
Тромбоциты (PLT), 10 ⁹ /л	130–400	259	268	281	273
Опытная группа 3					
Лейкоциты (WBC), 10 ⁹ /л	4,00–11,00	7,85	8,32	7,92	8,57
Эритроциты (RBC), 10 ¹² /л	4,2–6,1	4,59	5,29	5,37	5,49
Гемоглобин (HGB), г/л	120–180	173	171	169	165
Тромбоциты (PLT), 10 ⁹ /л	130–400	311	327	348	331
Контрольная группа					
Лейкоциты (WBC), 10 ⁹ /л	4,00–11,00	10,31	9,54	9,87	9,31
Эритроциты (RBC), 10 ¹² /л	4,2–6,1	5,19	5,84	5,67	5,53
Гемоглобин (HGB), г/л	120–180	161	153	159	154
Тромбоциты (PLT), 10 ⁹ /л	130–400	273	311	292	281

анализе динамики жалоб на периодическую головную боль получены схожие результаты.

По результатам проведенного до начала терапии лабораторного исследования все группы пациентов по оцениваемым показателям достоверно не различались между собой ($p>0,05$), что подтверждает правильность проведенной рандомизации (табл. 3).

При динамической оценке показателей общего анализа крови (ОАК) за все время исследования мы не получили достоверной динамики во всех группах пациентов ($p>0,05$); табл. 4.

При оценке показателей биохимического анализа крови лишь в 3-й опытной группе пациентов получена достоверная положительная динамика в виде полного купирования синдрома цитолиза (АЛТ, АСТ, γ -глутамилтрансфераза – ГГТ),

Таблица 5. Динамика изменения показателей биохимического анализа крови
Table 5. Evolution of blood biochemical analysis

Показатель	Норма	Результаты, сут			
		1-е	7-е	14-е	21-е
Опытная группа 1					
АЛТ, ед/л	0,00–55,00	218	164	101	56
АСТ, ед/л	5,00–34,00	205	134	73	37
ГГТ, ед/л	12,00–64,00	357	273	205	65
ЩФ, ед/л	40,00–150,00	312	267	209	147
Билирубин общий, мкмоль/л	3,40–20,50	54,3	43,7	31,1	19,23
Билирубин непрямой, мкмоль/л	<16,5	22,5	22,0	17,7	14,23
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–5,1	31,8	21,7	13,4	5,0
Альбумин, г/л	35,00–52,00	34	36	39	42
Протром- биновый индекс, %	78,50–120,10	71	74	79	82
Опытная группа 2					
АЛТ, ед/л	0,00–55,00	235	178	97	53
АСТ, ед/л	5,00–34,00	211	143	87	35
ГГТ, ед/л	12,00–64,00	320	269	194	59
ЩФ, ед/л	40,00–150,00	335	271	214	155
Билирубин общий, мкмоль/л	3,40–20,50	56,15	42,2	32,4	22,1
Билирубин непрямой, мкмоль/л	<16,5	26,75	18,7	16,5	14,9
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–5,1	29,4	23,5	15,9	7,2
Альбумин, г/л	35,00–52,00	34	38	43	41
Протром- биновый индекс, %	78,50–120,10	75	79	84	91
Опытная группа 3					
АЛТ, ед/л	0,00–55,00	227	153	84	50
АСТ, ед/л	5,00–3400	218	129	58	31
ГГТ, ед/л	12,00–64,00	336	247	153	47
ЩФ, ед/л	40,00–150,00	319	252	189	134
Билирубин общий, мкмоль/л	3,40–20,50	57,7	39,5	27,3	16,1
Билирубин непрямой, мкмоль/л	<16,5	25,1	18,9	16,1	11,5

Таблица 5. Динамика изменения показателей биохимического анализа крови (Окончание)
Table 5. Evolution of blood biochemical analysis (End)

Показатель	Норма	Результаты, сут			
		1-е	7-е	14-е	21-е
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–5,1	32,6	20,6	11,2	4,6
Альбумин, г/л	35,00–52,00	32	39	44	42
Протромбиновый индекс, %	78,50–120,10	73	81	86	92
<i>Контрольная группа</i>					
АЛТ, ед/л	0,00–55,00	231	186	130	94
АСТ, ед/л	5,00–34,00	207	154	113	92
ГГТ, ед/л	12,00–64,00	342	307	231	105
ЩФ, ед/л	40,00–150,00	333	294	249	178
Билирубин общий, мкмоль/л	3,40–20,50	57,21	49,1	39,2	31,5
Билирубин непрямой, мкмоль/л	<16,5	26,51	21,5	16,9	13,0
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–5,1	30,7	27,6	22,3	18,5
Альбумин, г/л	35,00–52,00	33	35	38	36
Протромбиновый индекс, %	78,50–120,10	72	74	77	81

который отражает гепатотоксическое воздействие, синдрома холестаза (билирубин) и восстановление белково-синтетической функции печени (альбумин, протромбиновый индекс) по окончании терапии ($p<0,05$); табл. 5, рис. 1–5).

В 1-й группе пациентов не удалось полностью купировать синдром цитолиза, который по окончании лечения, несмотря на значимую положительную динамику, сохранил минимальную степень активности, а показатели синдрома холестаза и белково-синтетической функции печени снизились до нормальных значений. Во 2-й группе пациентов по окончании терапии сохранялась картина умеренного холестаза, имеющая достоверную положительную динамику в сравнении с исходными данными ($p<0,05$). Показатели синдрома цитолиза и белково-синтетической функции печени находились в пределах допустимых референсных значений. В контрольной группе пациентов мы отметили наименьший терапевтический эффект с сохранением лабораторных признаков цитолиза и холестаза. Показатели белково-синтетической функции печени достигли минимально допустимых значений (см. табл. 5, рис. 1–5).

Вышеуказанные лабораторные показатели (АЛТ, ГГТ, билирубин, альбумин и протромбиновый индекс), характеризующиеся ранней достоверно положительной динамикой на 7 и 14-е сутки, преимущественно в 3-й опытной группе, можно назвать предикторами ответа на терапию.

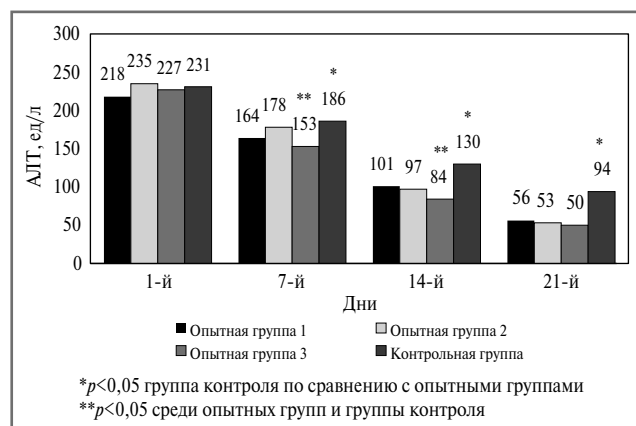


Рис. 1. Динамика изменений показателя АЛТ по группам (ед/л).

Fig. 1. Evolution of the Alanine aminotransferase by Group (Unit/L).

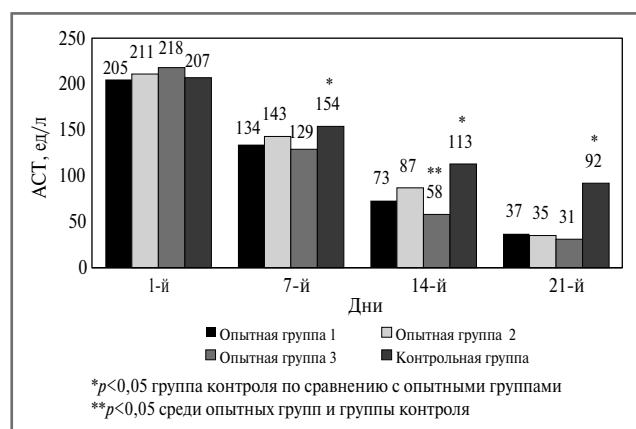


Рис. 2. Динамика изменений показателя АСТ по группам (ед/л).

Fig. 2. Evolution of the Aspartate aminotransferase by Group (Unit/L).

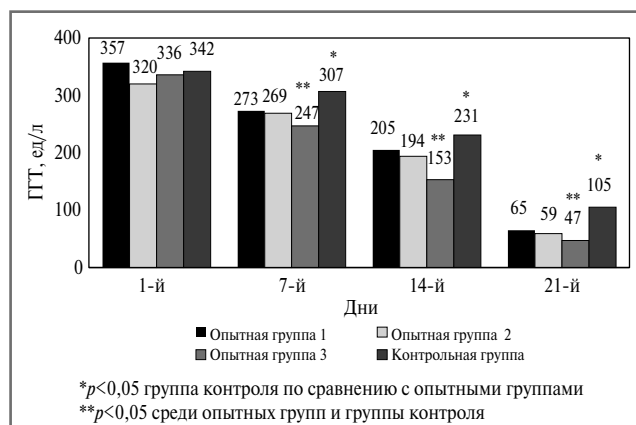


Рис. 3. Динамика изменений показателя ГГТ по группам (ед/л).

Fig. 3. Evolution of γ -glutamyl transferase by group (Unit/L).

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости до начала терапии у 287 (61,3%) пациентов выявлена незначительная гепатомегалия за счет увеличения косого вертикального размера правой доли печени до $16,2 \pm 0,4$ см. При контрольном УЗИ печени, по окончании терапии, только в опытных группах у 247

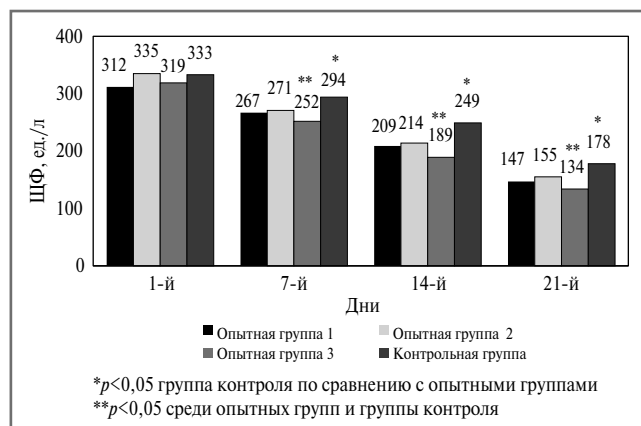


Рис. 4. Динамика изменений показателя ЩФ по группам (ед./л).

Fig. 4. Evolution of Alkaline phosphatase by group (Unit/L).

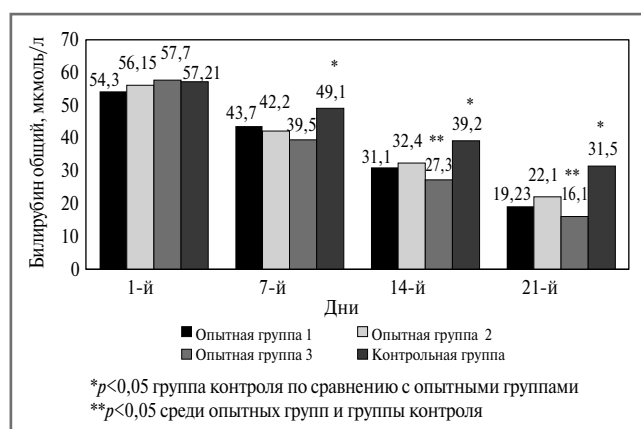


Рис. 5. Динамика изменений показателя общего билирубина по группам (мкмоль/л).

Fig. 5. Evolution of total bilirubin by group (umol/l).

(78,2%) пациентов отмечалась достоверная положительная динамика в виде уменьшения косого вертикального размера правой доли печени до $15,4 \pm 0,3$ см ($p < 0,05$), не имеющая достоверных различий между опытными группами исследования ($p > 0,05$). Кроме того, по данным УЗИ печени, у 340 (72,6%) пациентов отмечалось умеренное диффузное повышение эхогенности печеночной паренхимы без дополнительных акустических эффектов. При контрольном исследовании по окончании терапии также лишь в опытных группах у 196 (62,0%) пациентов отмечалась достоверная положительная динамика в виде улучшения состояния паренхимы печени. У 73 (15,6%) пациентов из общего числа больных выявлено обеднение сосудистого рисунка печени, не имеющее динамики на фоне проводимой терапии.

Заключение

У 4,5% пациентов, перенесших COVID-19, диагностируется токсический гепатит. Назначенное лечение (монотерапия в 1-й – УДХК и 2-й – адеметионин) в опытных группах привело к низкому терапевтическому эффекту с умеренно положительной динамикой в виде снижения клинико-лабораторных показателей активности токсического гепатита, при этом достоверных различий между 1 и 2-й опытными группами не наблюдалось.

В 3-й опытной группе (комбинированная терапия) был достигнут максимальный терапевтический эффект – отме-

чена выраженная положительная динамика клинико-лабораторных показателей токсического гепатита.

Самый низкий терапевтический эффект наблюдался у пациентов группы контроля. К 3-й неделе наблюдения определялись незначительные снижения исследуемых лабораторных показателей и сохранялась клиническая картина токсического гепатита. Эти лабораторные показатели имели достоверные различия у пациентов 1, 2 и 3-й групп.

Для лечения пациентов с токсическим гепатитом, перенесших COVID-19, рекомендуется использовать одновременную комбинацию препаратов с гепатопротекторным действием – адеметионин (в нашем исследовании Самеликс) и УДХК (в нашем исследовании Эксхол). Данная схема комбинированной терапии показала наибольшую клиническую эффективность за счет купирования проявлений токсического гепатита: синдромов цитолиза, холестаза и восстановления белково-синтетической функции печени.

В качестве клинических предикторов ответа на проводимую терапию токсического гепатита рекомендуется анализ динамики редукции желтухи и жалоб на кожный зуд. В качестве лабораторных предикторов ответа на проводимую терапию токсического гепатита рекомендуется анализ динамики следующих показателей: АЛТ, билирубина (прямого и непрямого) и ГГТ.

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского», протокол № 12 от 26.05.2020. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Vishnevsky 3-rd Central Military Clinical Hospital, Protocol №12, 26.05.2020. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

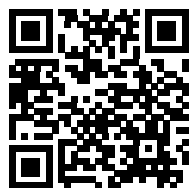
АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 ГГТ – γ-глутамилтрансфераза
 ОАК – общий анализ крови

УДХК – урсодезоксихолевая кислота
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ХЗП – хронические заболевания печени

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю., и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):4-11 [Maev IV, Shpektor AV, Vasilyeva EYu, et al. Novel coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(8):4-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000767
2. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19, and liver disease. *Liver Int*. 2020;40:1278-81. DOI:10.1111/liv.14470
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
4. Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И., и др. Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: данные российской университетской клиники. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):853-61 [Janushevich OO, Maev IV, Krikheli NI, et al. Prevalence and prognostic value of gastroenterological manifestations of COVID-19: data from the Russian University Clinic. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(8):853-61 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200977
5. Винокуров А.С., Никифорова М.В., Оганесян А.А., и др. COVID-19. Поражение печени – особенности визуализации и возможные причины. *Медицинская визуализация*. 2020;24(3):26-36 [Vinokurov AS, Nikiforova MV, Oganessian AA, et al. COVID-19. Liver damage – visualization features and possible causes. *Medical Imaging*. 2020;24(3):26-36 (in Russian)]. DOI:10.24835/1607-0763-2020-3-26-36
6. Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): what do we know till now? *Arab J Gastroenterol*. 2020;21:3-8. DOI:10.1016/j.ajg.2020.03.002
7. Nasa P, Alexander G. COVID-19 and the liver: What do we know so far? *World J Hepatol*. 2021;13(5):522-32. DOI:10.4254/wjh.v13.i5.522
8. Feng G, Zheng KI, Yan QQ, et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):18-24. DOI:10.14218/JCTH.2020.00018
9. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet North Am Ed*. 2020;395:1033-4. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
10. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8:420-2. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
11. Prompetcha E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(1):1-9.
12. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors-Lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res*. 2020;43:648-54. DOI:10.1038/s41440-020-0455-8
13. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, evaluation and treatment Coronavirus (COVID-19) StatPearls, 2020. Available at: <https://www.statpearls.com/kb/viewarticle/52171>. Accessed: 16.12.2022.
14. Mantovani A, Beatrice G, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: a meta-analysis. *Liver Int*. 2020;40:1316-20. DOI:10.1111/liv.14465
15. Boeckmans J, Rodrigues RM, Demuyser T, et al. COVID-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point? *Arch Toxicol*. 2020;94:1367-9. DOI:10.1007/s00204-020-02734-1
16. Martinez MA, Vuppalandhi R, Fontana RJ, et al. Clinical and histologic features of azithromycin-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:369-76. DOI:10.1016/j.cgh.2014.07.054
17. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):85-111 [Ivashkin VT, Baranovsky AYU, Raikhelson KL, et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):85-115 (in Russian)]. DOI:10.1382-4376-2019-29-1-101-131
18. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г., и др. Временные методические рекомендации «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):2120-52 [Drapkina OM, Maev IV, Bakulin IG, et al. Current methodological recommendations “Diseases of the digestive system in the conditions of the new coronavirus epidemic infections (COVID-19)”. *Preventive Medicine*. 2020;23(3):2120-52 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed202023032120
19. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(2):41-57 [Ivashkin VT, Shirokova EN, Mayevskaya MV, et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Study of the Liver for the diagnosis and Treatment of cholestasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Geopathology, Coloproctology*. 2015;25(2):41-57 (in Russian)].
20. Павлов А.И., Иволгин А.Ф., Катенко С.В., и др. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени с сопутствующим астеническим синдромом. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):890-6 [Pavlov AI, Ivogin AF, Katenko SV, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease with concomitant asthenic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(8):890-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200974

Статья поступила в редакцию/The article received: 16.12.2022



OMNIDOCOR.RU

Ферроптоз-ассоциированное повреждение как потенциальная мишень в терапии сердечно-сосудистых заболеваний

В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова[✉], Л.А. Пономарева, Е.Н. Попова, А.Б. Пономарев

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

Аннотация

Смерть клеток является важной особенностью развития многоклеточных организмов, критическим фактором возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Понимание механизмов, управляющих клеточной гибелью, имеет решающее значение для определения ее роли в развитии патологического процесса. Однако наиболее известные типы клеточной смерти не могут полностью объяснить патофизиологию заболеваний сердца. Понимание того, как умирают кардиомиоциты и почему их регенерация ограничена, является важной областью исследований. Ферроптоз представляет собой железозависимую гибель клеток, которая отличается от апоптоза, некроза, аутофагии и других форм гибели клеток по морфологии, метаболизму, экспрессии белков. Процесс ферроптотической гибели клеток характеризуется накоплением свободных радикалов, образующихся в результате перекисного окисления липидов, и последующим оксидативным стрессом, который можно предотвратить с помощью хелаторов железа (например, дефероксамина) и малых липофильных антиоксидантов (например, ферростатина, липрокстатина). В последние годы проведено много исследований ферроптоза в контексте развития атеросклероза, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и других заболеваний. Помимо сердечно-сосудистых заболеваний в обзоре также представлены данные о роли ферроптоза в развитии других социально значимых болезней, таких как COVID-19, хроническая обструктивная болезнь легких. По мере изучения ферроптоза появились данные о его участии в развитии бактериальной инфекции, связанной с персистенцией в организме хозяина *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойной палочки). В обзоре суммируются последние достижения в области изучения ферроптоза, характеризующие данный тип клеточной смерти как новую терапевтическую мишень.

Ключевые слова: ферроптоз, сердечно-сосудистые заболевания, свободные радикалы, оксидативный стресс, заболевания легких, синегнойная палочка

Для цитирования: Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Пономарева Л.А., Попова Е.Н., Пономарев А.Б. Ферроптоз-ассоциированное повреждение как потенциальная мишень в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив. 2022;94(12):1421–1425. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201996

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Ferroptosis-associated lesion as a potential target for cardiovascular disease: A review

Valery I. Podzolkov, Aida I. Tarzimanova[✉], Liubov A. Ponomareva, Elena N. Popova, Andrey B. Ponomarev

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

Abstract

Cell death is an important feature of the development of multicellular organisms, a critical factor in the occurrence of cardiovascular diseases. Understanding the mechanisms that control cell death is crucial to determine its role in the development of the pathological process. However, the most well-known types of cell death cannot fully explain the pathophysiology of heart disease. Understanding how cardiomyocytes die and why their regeneration is limited is an important area of research. Ferroptosis is an iron-dependent cell death that differs from apoptosis, necrosis, autophagy, and other forms of cell death in terms of morphology, metabolism, and protein expression. Ferroptotic cell death is characterized by the accumulation of reactive oxygen species resulting from lipid peroxidation and subsequent oxidative stress, which can be prevented by iron chelates (eg, deferoxamine) and small lipophilic antioxidants (eg, ferrostatin, liproxstatin). In recent years, many studies have been carried out on ferroptosis in the context of the development of atherosclerosis, myocardial infarction, heart failure, and other diseases. In addition to cardiovascular diseases, the review also presents data on the role of ferroptosis in the development of other socially significant diseases, such as COVID-19, chronic obstructive pulmonary disease. With the study of ferroptosis, it turned out that ferroptosis participates in the development of bacterial infection associated with the persistence in the host body of *Pseudomonas aeruginosa*. The review summarizes the recent advances in the study of ferroptosis, characterizing this type of cell death as a novel therapeutic target.

Keywords: ferroptosis, cardiovascular disease, reactive oxygen species, oxidative stress, lung disease, *Pseudomonas aeruginosa*

For citation: Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Ponomareva LA, Popova EN, Ponomarev AB. Ferroptosis-associated lesion as a potential target for cardiovascular disease: A review. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(12):1421–1425. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201996

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

Пonomарева Любовь Андреевна – ординатор, каф. факультетской терапии №2. ORCID: 0000-0002-3179-470X

Попова Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-5164-4621

Пonomарев Андрей Борисович – канд. мед. наук, доц. каф. патологической анатомии им. А.И. Струкова. ORCID: 0000-0002-4242-5723

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

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

Liubov A. Ponomareva. ORCID: 0000-0002-3179-470X

Elena N. Popova. ORCID: 0000-0001-5164-4621

Andrey B. Ponomarev. ORCID: 0000-0002-4242-5723

Введение

Среди известных механизмов клеточной смерти наиболее хорошо изучены апоптоз и некроз. Но недавние исследования показали, что существуют и другие новые способы запрограммированной клеточной смерти, отличающиеся механизмом повреждения клеточных структур. В 2012 г. впервые была предложена концепция ферроптоза: железозависимого, неапоптотического способа гибели клеток, обусловленного накоплением активных форм кислорода [1]. Различные метаболические пути с участием железа, липидов и аминокислот контролируют чувствительность клеток к ферроптозу. В последние несколько лет изучение ферроптоза активно развивалось, и многочисленные научные исследования позволили приблизиться к пониманию процессов, составляющих ферроптоз, способов клеточной защиты, а также роли ферроптоза при различных заболеваниях [2].

Понимание того, что гибель клеток можно регулировать и тем самым влиять на дальнейшее развитие заболевания, появилось в начале 1960-х годов, когда возникла концепция программируемой, или регулируемой, гибели клеток [3–5]. Это открытие стало стимулом для более углубленного изучения механизмов смерти клеток, и уже через десятилетие, в 1972 г., был открыт апоптоз [6]. До начала 2000-х годов термин «апоптоз» был синонимом «программируемой гибели клеток», пока не был открыт некроптоз, а затем и другие типы регулируемой клеточной смерти. Стало очевидно, что такая гибель клеток необходима для поддержания гомеостаза и нормального развития организма, а ее дисрегуляция приводит к патологическим состояниям.

История ферроптоза началась в 2003 г. с открытия молекулы эрастина, которая вызывала гибель опухолевых клеток путем, отличным от апоптоза [7]. Оказалось, что данная молекула, как и некоторые другие молекулы, обнаруженные с помощью скрининга более 23 тыс. соединений, может вызывать железозависимую гибель клеток, морфологически и патофизиологически отличающуюся от других известных типов смерти клеток [1, 8, 9]. Новый тип клеточной смерти назвали «ферроптозом» в связи с главной ролью железа в этом процессе [10].

Механизм ферроптоза заключается в накоплении свободных радикалов, продуктов перекисного окисления фосфолипидов, спровоцированного ионами двухвалентного железа при реакции Фентона, которые затем индуцируют ферроптоз. Активация ферроптоза происходит при ингибировании глутатионпероксидазы-4 (ГП-4), фермента, который предотвращает окисление фосфолипидов. Морфологически ферроптоз характеризуется уменьшением объема митохондрий с конденсацией и уплотнением внутренних мембран, уменьшением и даже исчезновением митохондриальных крист, а также разрывами внешней митохондриальной мембраны, неповрежденной клеточной мембраной, интактным ядром и хроматином [11]. Существует несколько индукторов ферроптоза, различающихся по механизму действия. Первый тип индукции характеризуется ингибированием цистин-глутаматного антипортера, что вызывает уменьшение уровня глутатиона внутри клетки и приводит к дефициту ГП-4. К этому типу индукторов относится эрастин, который, как недавно было показано, также увеличивает уровень LAMP-2A, гликопротеина лизосомальной мембраны, участвующего в шапероновой аутофагии, которая также участвует в деградации ГП-4 [12]. Ко 2-му типу индукторов относится RSL3. Это соединение напрямую ингибирует ГП-4, вызывая ферроптоз. Третий тип индукции включает FIN56, который активирует ферроптоз как с помощью прямого ингибирования ГП-4, так и путем истощения коэнзима Q10, эндогенного антиоксиданта. Помимо индукторов были найдены ингибиторы ферроптоза. Это хелаторы железа, витамин Е, ферростатин-1 и липрокстатин-1, ингибирующие ферроптоз, предотвращая образование липидных пероксидов (рис. 1).

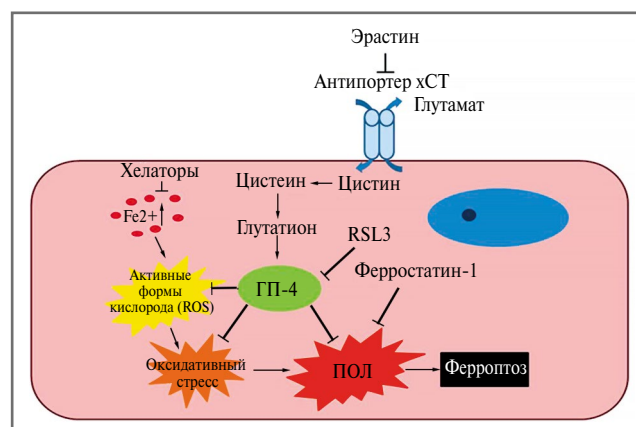


Рис. 1. Механизмы регуляции ферроптоза.

Ингибирование системы цистин-глутаматного антипортера приводит к уменьшению количества внутриклеточного цистина и последующей инактивации ГП-4. RSL3 ингибирует активность ГП-4 путем ковалентного связывания. Инактивация ГП-4 приводит к ПОЛ и ферроптозу.

Fig. 1. Regulation of ferroptosis. Inhibition of system xc- depletes cellular cysteine, leading to GSH deletion and GPX4 inactivation. RSL3 inhibits the activity of GPX4 by covalent binding with GPX4. GPX4 inactivation leads to the accumulation of lipid peroxides and final ferroptosis.

вирует ферроптоз как с помощью прямого ингибирования ГП-4, так и путем истощения коэнзима Q10, эндогенного антиоксиданта. Помимо индукторов были найдены ингибиторы ферроптоза. Это хелаторы железа, витамин Е, ферростатин-1 и липрокстатин-1, ингибирующие ферроптоз, предотвращая образование липидных пероксидов (рис. 1).

Роль ферроптоза при некоторых патологических состояниях

Хотя пока физиологическая функция ферроптоза до конца не ясна, установлена его роль при развитии патологических процессов. Многочисленные исследования показали, что регуляция ферроптоза может благоприятно повлиять на исход различных заболеваний.

Заболевания легких

COVID-19. COVID-19 – это новое социально значимое заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2, клинически проявляющееся пневмонией, острым респираторным дистресс-синдромом и сепсисом, приводящим к полиорганной недостаточности [13, 14]. Недавние исследования показали, что вирус SARS-CoV-2 вызывает накопление железа, способствуя увеличенной экспрессии гепсидина – пептидного гормона, системного регулятора метаболизма железа, действие которого приводит к снижению уровня железа в плазме [15]. Инфекция COVID-19 приводит к воспалительному процессу, включая цитокиновый шторм, при котором интерлейкин (ИЛ)-6 стимулирует синтез ферритина и гепсидина. Как увеличение уровня гепсидина, так и подавление ферритина значительно препятствуют выведению железа, что приводит к переизбытку железа и ферроптозу в клетках [16]. Исследования вируса SARS-CoV-2 показали, что он стимулирует экспрессию гепсидина, тем самым увеличивая содержание ферритина. Гиперферритинемия усиливает оксидативный стресс и перекисное окисление липидов (ПОЛ), что увеличивает митохондриальную аутофагию и приводит к ферроптозу [17].

Сверхэкспрессия гепсидина и избыток железа играют критическую роль при развитии инфекции COVID-19, и гепсидин был предложен в качестве специфического биомаркера для контроля эффективности проводимой терапии [18]. Другими органами-мишенями, кроме легких, при COVID-19 являются сердце и почки. Исследования показали, что большое количество окисленных фосфолипидов накапливается в клетках миокарда и почек у пациентов с COVID-19. Это свидетельствует об участии ферроптоза в повреждении данных органов и развитии реперфузионного повреждения [19, 20].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). ХОБЛ является одной из ведущих причин смертности во всем мире, характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока и связана с развитием хронического воспаления в ответ на воздействие патогенных частиц, чаще всего табака [21]. Хотя исследования доказали роль ферроптоза в развитии ХОБЛ, обсуждается механизм ферроптоз-ассоциированного повреждения [22]. Некоторые исследователи сходятся во мнении, что хроническое воспаление, вызванное длительным курением, является одним из звеньев патогенеза ХОБЛ [23]. Свободные радикалы, находящиеся в сигаретном дыме, способствуют накоплению железа в клетках, вызывая ферроптоз и ускоряя развитие ХОБЛ [24]. Кроме того, сигаретный дым увеличивает экспрессию белка NCOA4 (коактиватора ядерного рецептора 4), который активирует ферритинофанию. Это новая форма аутофагии, при которой происходит деградация ферритина в лизосомах и высвобождение свободного железа, тем самым способствуя ферроптозу. Сигаретный дым также увеличивает продукцию 4-гидроксиналена и подавляет экспрессию ГП-4, ускоряя внутриклеточное ПОЛ [22].

Регуляция ферроптоза может стать терапевтической мишенью в лечении ХОБЛ. Показано, что ингибиторы ферроптоза, дефероксамин и ферростатин-1, подавляют индуцированный сигаретным дымом ферроптоз в эпителиальных клетках бронхов [24].

Сердечно-сосудистые заболевания

Реперфузионное повреждение. Относится к повреждению ткани, вызванному восстановлением кровоснабжения ишемизированной ткани (реперфузия) после периода ишемии. Реперфузия органа необходима для сохранения тканей после длительного кислородного голодания. Однако восстановление кровоснабжения сопровождается неизбежной гибелью клеток, вызванной окислительным стрессом, воспалением и апоптозом, что приводит к повреждению тканей, например инфаркту миокарда [25]. Это происходит при восстановлении пациентов после трансплантации органов, так как в процессе реперфузии в ишемизированной ткани могут образовываться свободные радикалы за счет окисления различных клеточных компонентов. Исследование, основанное на искусственной модели удаления ГП-4 в проксимальных канальцах, показало, что нокаут ГП-4 вызывает гибель клеток и спонтанный канальцевый некроз, а ингибирование ферроптоза липрокстатином-1 способно остановить реперфузионное повреждение [26]. Применение ферростатина-1 уменьшает размер инфаркта, улучшает систолическую функцию левого желудочка и уменьшает его ремоделирование при реперфузионном повреждении миокарда за счет ингибирования ПОЛ и уменьшения гибели кардиомиоцитов [27]. Следовательно, ферроптоз способствует развитию повреждения тканей, вызванного реперфузионным повреждением, и представляет собой потенциальную терапевтическую мишень, например при трансплантации.

Сердечная недостаточность (СН). СН возникает при декомпенсации миокардиальной функции. Кардиомиопатия – одна из причин, приводящих к СН, механизмы которой до сих пор не вполне ясны. О причастности ферроптоза к развитию кардиомиопатии говорит тот факт, что мишенью индуктора ферроптоза иммунодепрессанта рапамицина является протеинкиназа TORC1, которая у млекопитающих играет важную роль в защите кардиомиоцитов от избытка железа и ферроптоза путем ингибирования ПОЛ [28]. В исследовании на мышцах индуктор ферроптоза доксорубин (DOX) вызывал кардиомиопатию, которая была менее выраженной при применении ингибитора ферроптоза ферростатина-1, а применение ферростатина-1 увеличивало выживаемость мышей, получивших DOX. Более того, показано, что гемоксигеназа-1 была основной причиной высвобождения железа при DOX-индуцированном повреждении миокарда, а также впервые доказано участие ферроптоза в гибели кардиомиоцитов при кардиомиопатии [29]. Кроме того, классический индуктор ферроптоза эрастин инициирует ферроптоз в кардиомиоцитах, в то время как ENPP2, липидная киназа, может защищать кардиомиоциты от эрастин-индуцированного ферроптоза, уменьшая образование активных форм кислорода [30]. Данные исследования показывают, что ферроптоз участвует в гибели кардиомиоцитов, способствуя развитию СН.

Атеросклероз. В последние годы появились работы, свидетельствующие, что ферроптоз способствует развитию атеросклероза. Ферростатин-1 останавливает процесс формирования атеросклеротических бляшек за счет ингибирования процесса ПОЛ и уменьшения эндотелиальной дисфункции в клетках аорты [31]. Процесс ферроптоза тесно связан с медиаторами воспаления и окислительным стрессом. Различные молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями (DAMPs), и провоспалительные медиаторы, такие как интерферон- γ , ИЛ-33 и ИЛ-1 α , могут индуцировать воспалительный процесс и приводить к атеросклерозу [32]. А ПОЛ увеличивает образование свободных радикалов в эндотелии сосудов, снижает количество оксида азота, активирует воспалительный процесс путем поляризации макрофагов, образования тучных клеток, приводя к атеросклеротическому повреждению [33, 34]. Известна роль железа в формировании атеросклеротических бляшек путем регулирования ПОЛ [35]. Избыток железа усиливает окислительный стресс и вызывает гиперэкспрессию некоторых воспалительных факторов, участвующих в развитии атеросклероза, таких как молекула клеточной адгезии-1, васкулярная молекула клеточной адгезии-1 и моноцитарный хемотактантный белок-1. Таким образом, влияя на ПОЛ, усиливая воспалительный процесс, ферроптоз способствует развитию атеросклероза.

Ферроптоз при бактериальных инфекциях

В контексте респираторной инфекции как организм хозяина, так и бактерии выработали множество механизмов, регулирующих процессы клеточной гибели. С одной стороны, организм хозяина стремится быстро инициировать воспалительную реакцию в месте инфекции для элиминации патогенов, подавить воспаление и стабилизировать тканевую гомеостаз. В то же время бактерии выработали механизмы управления гибелью клеток, чтобы повысить собственную выживаемость и распространение. Разнообразие способов, с помощью которых регулируется клеточная гибель, подтверждает важность ее участия

в развитии инфекционного процесса. В настоящее время известно, что *Pseudomonas aeruginosa* использует ферроптоз при персистенции в организме хозяина.

P. aeruginosa относится к оппортунистическим внеклеточным грамотрицательным бактериям, являясь ведущей причиной нозокомиальной пневмонии, дыхательной недостаточности и сепсиса у пациентов с ослабленным иммунитетом, особенно у пациентов с муковисцидозом [36]. На сегодняшний день значительно увеличилась заболеваемость изолятами *P. aeruginosa* с множественной лекарственной устойчивостью в условиях стационара, что делает наиболее важным изучение новых терапевтических подходов для лечения *P. aeruginosa*-ассоциированной инфекции [37]. Для элиминации бактерии организм хозяина инициирует активацию различных типов регулируемой клеточной смерти, включая апоптоз, некроптоз и пироптоз. В то же время изучение влияния *P. aeruginosa* на регуляцию смерти клеток показывает, что бактерия использует ее для инициирования воспалительного процесса и повреждения легочного эпителия [38]. Было обнаружено, что *P. aeruginosa* в состоянии биопленки индуцирует ферроптоз путем экспрессии собственной липоксигеназы, которая окисляет арахидоновую кислоту/фосфатидилэтаноламин (AA-PE) хозяина до 15-гидроперокси-AA-PE и запускает ферроптоз в клетках бронхиального эпителия человека [39]. Дальнейшее исследование показало, что *P. aeruginosa* активирует лизосомальную шаперон-опосредованную аутофагию для деградации ГП-4 в клетках бронхиального эпителия человека [40]. Между тем хозяин может блокировать ПОЛ и защищать клетки с дефицитом ГП-4 путем экспрессии индуцируемой синтазы оксида азота [40, 41].

Данные исследования свидетельствуют о том, что ферроптоз играет важную роль в развитии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, и может стать новой терапевтической мишенью.

Заключение

Ферроптоз – это новый тип программируемой клеточной гибели, характерной особенностью которого является

железозависимое ПОЛ. По мере изучения ферроптоза открываются все новые механизмы его регуляции. Большое количество экспериментальных исследований показало участие ферроптоза в возникновении морфологических изменений и патологических процессов при различных заболеваниях. Уже доказана его роль в развитии респираторных, сердечно-сосудистых и других заболеваний. Регуляция ферроптоза может улучшить течение и прогноз болезни. В связи с многочисленными достижениями в экспериментах на животных необходимы более глубокие исследования механизмов и мишеней действия ингибиторов ферроптоза. В будущем станет более понятным, поможет ли комбинированное применение ингибиторов ферроптоза достигнуть лучших терапевтических эффектов.

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

ГП-4 – глутатионпероксидаза
ПОЛ – перекисное окисление липидов
СН – сердечная недостаточность

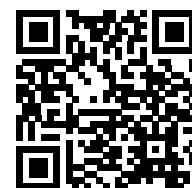
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
DOX – доксорубин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012;149(5):1060-72. DOI:10.1016/j.cell.2012.03.042
2. Stockwell BR, Jiang X, Gu W. Emerging Mechanisms and Disease Relevance of Ferroptosis. *Trends Cell Biol*. 2020;30(6):478-90. DOI:10.1016/j.tcb.2020.02.009
3. Kerr JF. A histochemical study of hypertrophy and ischaemic injury of rat liver with special reference to changes in lysosomes. *J Pathol Bacteriol*. 1965;90(2):419-35. DOI:10.1002/path.1700900210
4. Lockshin RA, Williams CM. Programmed cell death-II. Endocrine potentiation of the breakdown of the intersegmental muscles of silkworms. *J Insect Physiol*. 1964;10(4):643-9. DOI:10.1016/0022-1910(64)90034-4
5. Lockshin RA, Williams CM. Programmed cell death-I. Cytology of degeneration in the intersegmental muscles of the pernyi silkworm. *J Insect Physiol*. 1965;11:123-33. DOI:10.1016/0022-1910(65)90099-5
6. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972;26(4):239-57. DOI:10.1038/bjc.1972.33
7. Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, Stockwell BR. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell*. 2003;3(3):285-96. DOI:10.1016/s1535-6108(03)00050-3
8. Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chem Biol*. 2008;15(3):234-45. DOI:10.1016/j.chembiol.2008.02.010
9. Yagoda N, von Rechenberg M, Zaganjor E, et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. *Nature*. 2007;447(7146):864-8. DOI:10.1038/nature05859
10. Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis*. 2020;11(2):88. DOI:10.1038/s41419-020-2298-2
11. Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ*. 2016;23(3):369-79. DOI:10.1038/cdd.2015.158
12. Wu Z, Geng Y, Lu X, et al. Chaperone-mediated autophagy is involved in the execution of ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(8):2996-3005. DOI:10.1073/pnas.1819728116

13. Galanopoulos M, Gkeros F, Doukatas A, et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol.* 2020;26(31):4579-88. DOI:10.3748/wjg.v26.i31.4579
14. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract.* 2020;10(2):1271. DOI:10.4081/cp.2020.1271
15. Zhou C, Chen Y, Ji Y, et al. Increased serum levels of hepcidin and ferritin are associated with severity of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26:e926178. DOI:10.12659/MSM.926178
16. Edeas M, Saleh J, Peyssonnaud C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis.* 2020;97:303-5. DOI:10.1016/j.ijid.2020.05.110
17. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1823(9):1434-43. DOI:10.1016/j.bbamcr.2012.01.014
18. Ma TL, Zhou Y, Wang C, et al. Targeting Ferroptosis for Lung Diseases: Exploring Novel Strategies in Ferroptosis-Associated Mechanisms. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:1098970. DOI:10.1155/2021/1098970
19. Jacobs W, Lammens M, Kerckhofs A, et al. Fatal lymphocytic cardiac damage in coronavirus disease 2019 (COVID-19): autopsy reveals a ferroptosis signature. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):3772-81. DOI:10.1002/ehf2.12958
20. Fratta Pasini AM, Stranieri C, Girelli D, et al. Is ferroptosis a key component of the process leading to multiorgan damage in COVID-19? *Antioxidants (Basel).* 2021;10(11):1677. DOI:10.3390/antiox10111677
21. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2020. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>. Accessed: 12.05.2022
22. Yoshida M, Minagawa S, Araya J, et al. Involvement of cigarette smoke-induced epithelial cell ferroptosis in COPD pathogenesis. *Nat Commun.* 2019;10(1):3145. DOI:10.1038/s41467-019-10991-7
23. Chiappori A, Folli C, Balbi F, et al. CD4(+)CD25(high)CD127(-) regulatory T-cells in COPD: smoke and drugs effect. *World Allergy Organ J.* 2016;9:5. DOI:10.1186/s40413-016-0095-2
24. Park EJ, Park YJ, Lee SJ, et al. Whole cigarette smoke condensates induce ferroptosis in human bronchial epithelial cells. *Toxicol Lett.* 2019;303:55-66. DOI:10.1016/j.toxlet.2018.12.007
25. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med.* 2007;357(11):1121-35. DOI:10.1056/NEJMra071667
26. Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nat Cell Biol.* 2014;16(12):1180-91. DOI:10.1038/ncb3064
27. Li W, Feng G, Gauthier JM, et al. Ferroptotic cell death and TLR4/Trif signaling initiate neutrophil recruitment after heart transplantation. *J Clin Invest.* 2019;129(6):2293-304. DOI:10.1172/JCI126428
28. Baba Y, Higa JK, Shimada BK, et al. Protective effects of the mechanistic target of rapamycin against excess iron and ferroptosis in cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;314(3):H659-68. DOI:10.1152/ajpheart.00452.2017
29. Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(7):2672-80. DOI:10.1073/pnas.1821022116
30. Bai YT, Chang R, Wang H, et al. ENPP2 protects cardiomyocytes from erastin-induced ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;499(1):44-51. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.03.113
31. Ouyang S, You J, Zhi C, et al. Ferroptosis: the potential value target in atherosclerosis. *Cell Death Dis.* 2021;12:782. DOI:10.1038/s41419-021-04054-3
32. Gong T, Liu L, Jiang W, Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(2):95-112. DOI:10.1038/s41577-019-0215-7
33. Donia T, Khamis A. Management of oxidative stress and inflammation in cardiovascular diseases: mechanisms and challenges. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;28(26):34121-53. DOI:10.1007/s11356-021-14109-9
34. Bai T, Li M, Liu Y, et al. Inhibition of ferroptosis alleviates atherosclerosis through attenuating lipid peroxidation and endothelial dysfunction in mouse aortic endothelial cell. *Free Radic Biol Med.* 2020;160:92-102. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.026
35. Marques VB, Leal MAS, Mageski JGA, et al. Chronic iron overload intensifies atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice: Role of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Life Sci.* 2019;233:116702. DOI:10.1016/j.lfs.2019.116702
36. Moradali MF, Ghods S, Rehm BH. *Pseudomonas aeruginosa* lifestyle: a paradigm for adaptation, survival, and persistence. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:39. DOI:10.3389/fcimb.2017.00039
37. Ruffin M, Brochiero E. Repair process impairment by *Pseudomonas aeruginosa* in epithelial tissues: major features and potential therapeutic avenues. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:182. DOI:10.3389/fcimb.2019.00182
38. Fitzgerald ES, Luz NF, Jamieson AM. Competitive cell death interactions in pulmonary infection: host modulation versus pathogen manipulation. *Front Immunol.* 2020;11:814. DOI:10.3389/fimmu.2020.00814
39. Dar HH, Tyurina YY, Mikulska-Ruminska K, et al. *Pseudomonas aeruginosa* utilizes host polyunsaturated phosphatidylethanolamines to trigger theft-ferroptosis in bronchial epithelium. *J Clin Invest.* 2018;128(10):4639-53. DOI:10.1172/JCI99490
40. Dar HH, Anthonymuthu TS, Ponomareva LA, et al. A new thiol-independent mechanism of epithelial host defense against *Pseudomonas aeruginosa*: iNOS/NO sabotage of theft-ferroptosis. *Redox Biol.* 2021;45:102045. DOI:10.1016/j.redox.2021.102045
41. Kapralov AA, Yang Q, Dar HH, et al. Redox lipid reprogramming commands susceptibility of macrophages and microglia to ferroptotic death. *Nat Chem Biol.* 2020;16(3):278-90. DOI:10.1038/s41589-019-0462-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.05.2022



OMNIDOCTOR.RU

Гиперурикемия и поражение почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

О.Ю. Миронова[✉]

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

Аннотация

Проведено множество исследований, подтверждающих влияние мочевой кислоты на функцию почек. Очевидно, что существует взаимосвязь между влиянием мочевой кислоты не только на функцию почек, но и на сердечно-сосудистую систему и повышение сердечно-сосудистого риска. В обзоре представлены основные сведения о патогенезе, принципах и особенностях назначения терапии пациентам с хронической болезнью почек (ХБП) и сердечно-сосудистой патологией. Много сведений в настоящее время указывают на то, что гиперурикемия, как с отложением кристаллов, так и без него, ассоциирована с высоким сердечно-сосудистым риском и снижением функции почек. Ряд исследований и метаанализов свидетельствует о том, что уратснижающая терапия предотвращает и замедляет снижение функции почек у пациентов с ХБП, многие из которых страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями или как минимум имеют несколько факторов риска. Несмотря на то, что в настоящее время в рекомендации по лечению ХБП не включена рекомендация по назначению уратснижающей терапии, накоплено большое количество данных о потенциальной пользе такого лечения даже в отсутствие диагноза подагры. Предпочтительной группой препаратов для этой группы пациентов являются ингибиторы ксантиноксидазы, а для пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/1,73 м², по-видимому, аллопуринол в настоящее время имеет большую доказательную базу по эффективности и безопасности назначения.

Ключевые слова: гиперурикемия, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, уратснижающая терапия, аллопуринол, фебуксостат

Для цитирования: Миронова О.Ю. Гиперурикемия и поражение почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Терапевтический архив. 2022;94(12):1426–1430. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201999

© ООО «КОНСУЛЬТИРУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Hyperuricemia and kidney damage in patients with cardiovascular disease: A review

Olga Iu. Mironova[✉]

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

Abstract

Many studies have been conducted confirming the effect of uric acid (UA) on kidney function. It is obvious that there is a relationship between the effect of UA not only on kidney function, but also on the cardiovascular system, increasing cardiovascular risk. The review article provides basic information about the pathogenesis, principles and features of prescribing therapy to patients with chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular disease. A lot of data currently indicates that hyperuricemia, both with and without crystal deposition, is associated with high cardiovascular risk and decreased kidney function. A number of studies and meta-analyses indicate that urate-reducing therapy prevents and slows down the decline in kidney function in patients with CKD, many of whom suffer from cardiovascular diseases or at least have several risk factors. Despite the fact that currently the guidelines for the treatment of CKD do not include a recommendation for the start of urate-lowering therapy, a large amount of data has been accumulated on the potential benefits of such treatment even in the absence of a diagnosis of gout. The preferred group of drugs for this group of patients are xanthine oxidase inhibitors, and for patients with eGFR below 30 ml/min/1.73 m², it seems that allopurinol currently has larger evidence base for the efficacy and safety of prescribing.

Keywords: hyperuricemia, acute kidney injury, chronic kidney disease, cardiovascular disease, arterial hypertension, obesity, diabetes, metabolic syndrome, urate-lowering therapy, allopurinol, febuxostat

For citation: Mironova OIu. Hyperuricemia and kidney damage in patients with cardiovascular disease: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(12):1426–1430. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201999

Введение

Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом метаболизма пуринов. Около 70% МК выводится из организма почками [1]. Таким образом, очевидно, что пациенты, страдающие хронической болезнью почек (ХБП), очень часто имеют повышенный уровень МК. У пациентов с этим заболеванием МК в плазме крови увеличивается вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Связь между уровнем МК и заболеваниями почек, сердечно-сосудистой системы и метаболическими нарушениями описана еще в XIX в., но тем не менее непосредственная роль МК в развитии этих заболеваний остается до конца не изученной. По данным Фремингемского исследования, уровень МК остается относительно стабильным в течение жизни у мужчин в отличие от женщин. У последних отмечается постепенный рост уровня МК в период примерно с 40 до 70 лет [2]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что отмечается гормонозависимое и зависимое от возраста нарастание

дистой системы и метаболическими нарушениями описана еще в XIX в., но тем не менее непосредственная роль МК в развитии этих заболеваний остается до конца не изученной. По данным Фремингемского исследования, уровень МК остается относительно стабильным в течение жизни у мужчин в отличие от женщин. У последних отмечается постепенный рост уровня МК в период примерно с 40 до 70 лет [2]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что отмечается гормонозависимое и зависимое от возраста нарастание

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Миронова Ольга Юрьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

✉ **Olga Iu. Mironova.** E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

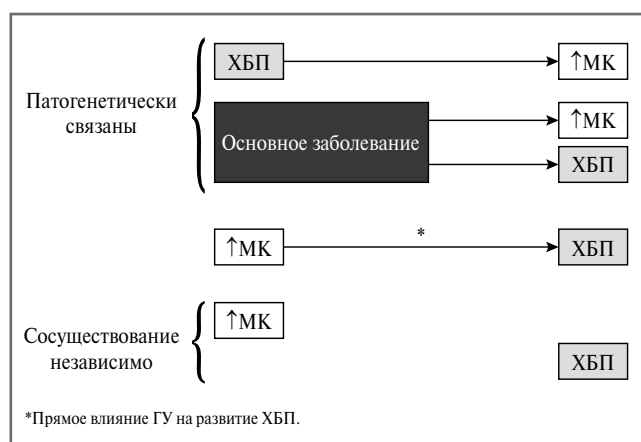


Рис. 1. Возможные взаимосвязи между ГУ и ХБП [5].

Fig. 1. Possible links between hyperuricemia and chronic kidney disease [5].

Таблица 1. Основные факторы, влияющие на результаты, полученные в эпидемиологических исследованиях, посвященных изучению влияния уровня МК на почечные и сердечно-сосудистые конечные точки

Table 1. Main factors influencing epidemiological studies on the effects of uric acid on renal and cardiovascular endpoints

- Гетерогенность групп изучаемых пациентов
- Гетерогенность пациентов по исходным значениям СКФ
- Гетерогенность факторов риска
- Ограничения предсказательной способности СКФ
- Конкурирующие риски (многофакторность) и конкурирующие исходы
- Различия в определении точных значений твердых конечных точек и отсутствие общепринятого набора стандартных комбинированных конечных точек
- Различия в определении наносимого воздействия
- Различия в продолжительности периодов наблюдения
- Трудности в определении причинно-следственных связей
- Неизмеренные и неучтенные погрешности измерений

уровня МК у женщин, но не у мужчин. Как известно, основным последствием гиперурикемии (ГУ) является развитие подагры. Тем не менее важно отметить, что помимо ХБП ГУ часто ассоциирована с рядом других заболеваний, а именно артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), ожирением, сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца [3]. Исходно ГУ в описанных случаях рассматривалась как результат коморбидности, но в настоящее время ученые склоняются к мнению о том, что у ГУ есть множество других последствий помимо развития подагры у пациентов с большим количеством сопутствующих заболеваний. Говоря о ХБП, важно отметить, что крайне сложно определить причинно-следственную связь между уровнем МК и прогрессированием заболевания. Во многих ситуациях определить, предшествовала ли ГУ развитию ХБП или наоборот, не представляется возможным [4]. Возможные связи между уровнем МК и ХБП продемонстрированы на рис. 1 [5].

Механизмы повреждения почек под воздействием МК

Множество различных механизмов обуславливают развитие поражения почек МК.

МК является известным медиатором развития АГ, что обусловлено развитием эндотелиальной дисфункции и нарушением продукции оксида азота [6]. На заре изучения проблемы ГУ считалась фактором риска развития ХБП вследствие отложения кристаллов уратов в почечном интерстиции (так называемая уратная нефропатия). Тем не менее в ходе проведения исследований в этой области удалось выяснить, что подагра и ГУ сами по себе не приводят к развитию терминальной болезни почек, а именно сочетание этих нарушений с АГ представляет наибольшую опасность [7]. Одной из возможных гипотез являлось усугубление отложения кристаллов уратов в почечном интерстиции в областях ишемии, развивающейся при повышении артериального давления (АД). В таком случае АГ могла бы быть триггером, приводящим к развитию субклинического поражения почек, таким образом провоцируя развитие ГУ и порочного круга, объединяющего АГ, ГУ и повреждение почек.

Однако в настоящее время исследователи склоняются к тому, что ГУ способствует развитию АГ, приводя к поражению почек [8].

Таким образом, существует множество данных, подтверждающих влияние МК на функцию почек, повышение ее уровня со временем может приводить к развитию повреждения почек. Более того, очевидно, что существует взаимосвязь между влиянием МК не только на функцию почек, но и на сердечно-сосудистую систему [9–12].

Гиперурикемия, хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистые заболевания

Множество исследований посвящено изучению влияния МК на ХБП, АГ и метаболический синдром/СД 2 [13–16]. Однако важно отметить, что многие работы имеют ряд ограничений, затрудняющих их включение в систематические обзоры и метаанализы, а также интерпретации в целом. Тем не менее продольные исследования продемонстрировали, что повышение уровня МК независимо ассоциировано с развитием АГ в 22 из 23 опубликованных исследований, включая 2 метаанализа [17–19].

В 23 из 24 вышедших работ, включая метаанализы [20–22], повышенные концентрации МК независимо ассоциированы с развитием метаболического синдрома и СД 2 у мужчин, женщин и представителей обоих полов вместе, а также с развитием ожирения [23]. Концентрация МК является независимым предиктором развития ХБП, что подтверждается в 17 из 18 исследований и метаанализов как у пациентов с диабетом, так и без него [16, 24–28]. ГУ также является предиктором развития острого повреждения почек (ОПП) после проведения хирургических вмешательств или введения контрастных веществ [29–31].

Важно обратить внимание и на то, что сывороточная концентрация МК не всегда четко ассоциирована с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6, 32, 33], что, по-видимому, отражает сложные взаимосвязи между потенциальными факторами риска, которые анализируются при проведении многофакторного анализа в исследованиях [34]. Тем не менее в одной из работ, проведенных в Японии, показано, что ГУ ассоциирована с АГ, ожирением и ХБП у взрослых пациентов, имевших на момент включения нормальный индекс массы тела, нормальный уровень АД и нормальную толерантность к глюкозе [35].

Одной из наиболее важных проблем при проведении эпидемиологических исследований такого рода является тот факт, что на уровень МК влияет функция почек, которая также подвержена влиянию множества различных факторов [34, 36, 37]. Так, например, если истинным

Таблица 2. Особенности назначения уратснижающей терапии пациентам с ХБП 3–5-й стадии [44]**Table 2. Peculiarities of uratsi-reducing treatment of patients with chronic kidney disease of stage 3–5**

Уратснижающий препарат	Рекомендации для ХБП 3–5-й стадий
Аллопуринол	рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м ² : стартовая доза 100 мг/сут и меньше рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² : стартовая доза 50 мг/сут
Фебуксостат	Недостаточно данных для рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² Не рекомендуется пациентам, уже получающим колхицин для профилактики
Колхицин	рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м ² : коррекция дозы не требуется рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² : рассмотреть вопрос о снижении дозы; курс лечения не должен быть чаще, чем раз в 14 дней
НПВС	рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м ² : использовать с осторожностью или избегать в зависимости от наличия поражения почек рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² : относительно противопоказаны
Глюкокортикоиды	Коррекция дозы при ХБП не требуется
АКТГ	Коррекция дозы при ХБП не требуется
Ингибиторы ИЛ-1	рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² : для анакинры, средний клиренс плазмы – снижение на 70–75%, рассмотреть возможность снижения дозы до 100 мг через день; для канакинумаба снижения дозы не требуется, хотя клинический опыт пока ограничен

Примечание: рСКФ рассчитывается по формуле СКД-EPI, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, АКТГ – адренокортикотропный гормон, ИЛ-1 – интерлейкин-1.

фактором развития ХБП является оксидативный стресс (который невозможно измерить напрямую) в большей степени, нежели ГУ, наличие у пациента ГУ, являющейся триггером оксидативного стресса, может привести к ошибочному выводу о том, что именно ГУ независимо влияет на развитие ХБП. В табл. 1 приведены основные факторы, которые потенциально могут влиять на получаемые результаты в наблюдательных исследованиях и рандомизированных клинических исследованиях (РКИ).

Уратснижающая терапия

Множество исследований доказало, что МК является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых событий, однако математически обосновать независимое от других, уже установленных, факторов действие МК представляется трудной задачей [38]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов МК включена в список факторов, повышающих сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ [39], а также подробно обсуждается в отечественных консенсусных документах [40], которые обнов-

Таблица 3. Потенциально возможный дизайн рандомизированного клинического исследования уратснижающих препаратов у пациентов с заболеваниями почек и сердечно-сосудистой патологией [45]**Table 3. Potential design of randomized clinical trial of uratsi-reducing drugs in patients with kidney disease and cardiovascular pathology [45]**

РКИ 1: Общая популяция

Популяция: пациенты с бессимптомной ГУ, АГ и дополнительными факторами риска ССЗ и ХБП

Вмешательство: ИКО фиксированная доза или титрование, пробенецид или лезинурад фиксированная доза или титрование, плацебо

Конечные точки: снижение СКФ, снижение АД (количество препаратов), 30% снижение рСКФ, СС-исходы, побочные эффекты, соотношение альбумин-креатинин в моче

Продолжительность: 5 лет с априори запланированным более длительным периодом наблюдения по окончании исследования

РКИ 2: Пациенты с ХБП

Популяция: пациенты с бессимптомной ГУ, АГ и рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² с альбуминурией или рСКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м² независимо от альбуминурии

Вмешательство: аллопуринол/фебуксостат в фиксированной дозе или титрование, плацебо

Конечные точки: 30% снижение рСКФ, комбинированная конечная точка терминальная болезнь почек + почечная недостаточность + смерть, 50% снижение рСКФ побочные эффекты, СС-исходы, соотношение альбумин-креатинин в моче

Продолжительность: 4 года с априори запланированным более длительным периодом наблюдения по окончании исследования

РКИ 3: Пациенты с повышенным риском развития ОПП

Популяция: пациенты с повышенным риском развития ОПП (например, с плановым оперативным вмешательством)

Вмешательство: аллопуринол/фебуксостат в фиксированной дозе до вмешательства в течение нескольких недель

Конечные точки: развитие ОПП стадии 3 AKIN, развитие ОПП стадии 1 AKIN

Примечание. СС – сердечно-сосудистый.

лены в 2022 г. Крупный метаанализ, включивший 24 исследования и 25 453 пациента с ХБП, позволил определить, что повышение МК является предиктором смертности, а повышение МК на 1 мг/дл ассоциировано с увеличением риска смертности на 8% [41]. Очевидно, что требуется проведение крупных РКИ, чтобы ответить на вопрос, в какой степени уратснижающая терапия позволяет снизить сердечно-сосудистый риск у пациентов с ХБП.

Отечественные эксперты считают, что уратснижающая терапия показана при значениях МК свыше 6 мг/дл у пациентов высокого риска обоего пола [40]. Существует ряд противоположных мнений о том, стоит ли назначать уратснижающую терапию пациентам в отсутствие прогрессирования ХБП [8], ведь ряд исследователей поддерживают принцип назначения уратснижающей терапии именно в случае клинически выявляемого прогрессирования заболевания. Однако другие эксперты уверены, что все пациенты с ГУ и ХБП нуждаются

ся в назначении лечения [42]. Тем не менее как только факт прогрессирования ХБП становится явным, очевидно, что повреждение почек уже происходит. И, таким образом, с целью профилактики необходимо принимать профилактические меры. Лишать пациентов потенциальной возможности сохранить и улучшить их функцию почек в такой ситуации является неприемлемым. Важно сказать, что требуется проведение новых исследований с лучшим дизайном для определения, каким группам пациентов, с какой стадией ХБП и какова предпочтительная уратснижающая терапия в данном случае. У пациентов с повторяющимися приступами подагры уратснижающая терапия должна быть назначена в любом случае независимо от функции почек.

Особенности назначения уратснижающей терапии пациентам с ХБП 3–5-й стадии представлены в **табл. 2**. Хочется обратить внимание на группу пациентов с расчетной СКФ (рСКФ) ниже 30 мл/мин/1,73 м², для которых единственным возможным препаратом, изученным достаточно, из ингибиторов ксантиноксидазы является аллопуринол. Компания ЭГИС в настоящее время выпускает препарат под оригинальным названием «Милурит».

Таким образом, несмотря на наличие пилотных исследований, демонстрирующих потенциальную пользу назначения уратснижающей терапии для лечения АГ и профилактики поражения почек и ССЗ, эти работы являются небольшими по объему и мощности и, как правило, имеют промежуточные или суррогатные конечные точки. Но исследования в этом направлении продолжают вестись. Возможные направления для будущих исследований представлены в **табл. 3**.

Заключение

Достаточно много сведений в настоящее время указывают на то, что ГУ как с отложением кристаллов, так и без

ассоциирована с высоким сердечно-сосудистым риском и снижением функции почек. Ряд исследований и метаанализов свидетельствует о том, что уратснижающая терапия предотвращает и замедляет снижение функции почек у пациентов с ХБП, многие из которых страдают ССЗ или как минимум имеют несколько факторов риска. Несмотря на то, что в настоящее время в рекомендации по лечению ХБП не включена рекомендация по назначению уратснижающей терапии, накоплено большое количество данных о потенциальной пользе такого лечения даже в отсутствие диагноза подагры [43]. Предпочтительной группой препаратов для этой группы пациентов являются ингибиторы ксантиноксидазы, а для пациентов с рСКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м², по-видимому, аллопуринол в настоящее время имеет большую доказательную базу по эффективности и безопасности назначения.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ЭГИС (Венгрия). При подготовке рукописи автор сохранил независимость мнений.

Funding source. This study was supported by EGIS (Hungary). During the preparation of the manuscript, the author maintained her independence of opinion.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ГУ – гиперурикемия
МК – мочевая кислота
ОПП – острое повреждение почек
РКИ – рандомизированное клиническое исследование

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ХБП – хроническая болезнь почек

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Marangella M. Uric acid elimination in the urine. Pathophysiological implications. *Contrib Nephrol*. 2005;147:132–48. DOI:10.1159/000082551
- Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999;131:7–13. DOI:10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003
- Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:654–61. DOI:10.1038/nrrheum.2014.124
- Nashar K, Fried LF. Hyperuricemia and the progression of chronic kidney disease: is uric acid a marker or an independent risk factor? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012;19:386–91. DOI:10.1053/j.ackd.2012.05.004
- Moe OW. Posing the question again: does chronic uric acid nephropathy exist? *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:395–7. DOI:10.1681/ASN.2008101115
- Johnson RJ, Kang D-H, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2003;41:1183–90. DOI:10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5
- Berger L, Yü TF. Renal function in gout. IV. An analysis of 524 gouty subjects including long-term follow-up studies. *Am J Med*. 1975;59:605–13. DOI:10.1016/0002-9343(75)90222-3
- Sato Y, Feig DI, Stack AG, et al. The case for uric acid-lowering treatment in patients with hyperuricaemia and CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:767–75. DOI:10.1038/s41581-019-0174-z
- Cheng D, Du R, Wu XY, et al. Serum Uric Acid is Associated with the Predicted Risk of Prevalent Cardiovascular Disease in a Community-dwelling Population without Diabetes. *Biomed Environ Sci*. 2018;31:106–14. DOI:10.3967/bes2018.013
- Desideri G, Viridis A, Casiglia E, et al. Exploration into Uric and Cardiovascular Disease: Uric Acid Right for heArt Health (URRAH) Project, A Study Protocol for a Retrospective Observational Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25:197–202. DOI:10.1007/s40292-018-0250-7
- Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2018;484:150–63. DOI:10.1016/j.cca.2018.05.046
- Zalawadiya SK, Veeranna V, Mallikethi-Reddy S, et al. Uric acid and cardiovascular disease risk reclassification: findings from NHANES III. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:513–8. DOI:10.1177/2047487313519346
- Borghi C, Cicero AFG. Serum Uric Acid and Cardiometabolic Disease: Another Brick in the Wall? *Hypertension (Dallas, Tex. 1979)*. 2017;69:1011–3. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09081
- Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015;33:1729–41. DOI:10.1097/HJH.0000000000000701
- Gaita L, Timar R, Lupascu N, et al. The Impact Of Hyperuricemia On Cardiometabolic Risk Factors In Patients With Diabetes Mellitus:

- A Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:2003-10. DOI:10.2147/DMSO.S222570
16. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, et al. Serum Uric Acid and Risk of CKD in Type 2 Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1921-9. DOI:10.2215/CJN.03140315
 17. Feig DI, Madero M, Jalal DJ, et al. Uric acid and the origins of hypertension. *J Pediatr.* 2013;162:896-902. DOI:10.1016/j.jpeds.2012.12.078
 18. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:102-10. DOI:10.1002/acr.20344
 19. Zhang W, Sun K, Yang Y, et al. Plasma uric acid and hypertension in a Chinese community: prospective study and metaanalysis. *Clin Chem.* 2009;55:2026-34. DOI:10.1373/clinchem.2009.124891
 20. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013;62:3307-15. DOI:10.2337/db12-1814
 21. Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1737-42. DOI:10.2337/dc09-0288
 22. Lv Q, Meng X-F, He F-F, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013;8:e56864. DOI:10.1371/journal.pone.0056864
 23. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, et al. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2003;42:474-80. DOI:10.1161/01.HYP.0000091371.53502.D3
 24. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, et al. Uric acid and chronic kidney disease: Which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2221-8. DOI:10.1093/ndt/gft029
 25. Li L, Yang C, Zhao Y, et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol.* 2014;15:122. DOI:10.1186/1471-2369-15-122
 26. Zhu P, Liu Y, Han L, et al. Serum uric acid is associated with incident chronic kidney disease in middle-aged populations: a meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS One.* 2014;9:e100801. DOI:10.1371/journal.pone.0100801
 27. Jalal DJ, Rivard CJ, Johnson RJ, et al. Serum uric acid levels predict the development of albuminuria over 6 years in patients with type 1 diabetes: findings from the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1865-9. DOI:10.1093/ndt/gfp740
 28. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes.* 2009;58:1668-71. DOI:10.2337/db09-0014
 29. Kanbay M, Solak Y, Afsar B, et al. Serum Uric Acid and Risk for Acute Kidney Injury Following Contrast. *Angiology.* 2017;68:132-44. DOI:10.1177/0003319716644395
 30. Lapsia V, Johnson RJ, Dass B, et al. Elevated uric acid increases the risk for acute kidney injury. *Am J Med.* 2012;125:302.e9-17. DOI:10.1016/j.amjmed.2011.06.021
 31. Миронова О.Ю., Фомин В.В. Гиперурикемия у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией и чрескожные коронарные вмешательства. *Consilium Medicum.* 2020;22(12):20-2 [Mironova OI, Fomin V V. Hyperuricemia in patients with stable coronary artery disease and arterial hypertension and percutaneous coronary interventions. *Consilium Medicum.* 2020;22(12):20-2 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.12.200555
 32. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2010;62:170-80. DOI:10.1002/acr.20065
 33. Wheeler JG, Juzwishin KDM, Eiriksdottir G, et al. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med.* 2005;2:e76. DOI:10.1371/journal.pmed.0020076
 34. Tangri N, Weiner DE. Uric acid, CKD, and cardiovascular disease: confounders, culprits, and circles. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:247-50. DOI:10.1053/j.ajkd.2010.06.004
 35. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, et al. Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases: Five-Year Japanese Cohort Study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2017;69:1036-44. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08998
 36. Odden MC, Amadu A-R, Smit E, et al. Uric acid levels, kidney function, and cardiovascular mortality in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994 and 1999-2002. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:550-7. DOI:10.1053/j.ajkd.2014.04.024
 37. Garcia Puig J, Antón FM, Sanz AM, et al. Renal handling of uric acid in normal subjects by means of the pyrazinamide and probenecid tests. *Nephron.* 1983;35:183-6. DOI:10.1159/000183071
 38. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, et al. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2016;213:4-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.08.110
 39. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
 40. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2022. *Системные гипертензии.* 2022;19(1):5-22 [Chazova IE, Zhernakova YuV, Kislyak OA. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment: 2022. *Systemic Hypertension.* 2022;19(1):5-22 (in Russian)]. DOI:10.38109/2075-082X-2022-1-5-22
 41. Xia X, Luo Q, Li B, et al. Serum uric acid and mortality in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2016;65:1326-41. DOI:10.1016/j.metabol.2016.05.009
 42. Bonino B, Leoncini G, Russo E, et al. Uric acid in CKD: has the jury come to the verdict? *J Nephrol.* 2020;33:715-24. DOI:10.1007/s40620-020-00702-7
 43. Li Q, Li X, Wang J, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open.* 2019;9:e026677. DOI:10.1136/bmjopen-2018-026677
 44. Kielstein JT, Pontremoli R, Burnier M. Management of Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease: a Focus on Renal Protection. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22:102. DOI:10.1007/s11906-020-01116-3
 45. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2018;71:851-5. DOI:10.1053/j.ajkd.2017.12.009

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.11.2022



OMNIDOCTOR.RU

Фармакокинетика и фармакодинамика ребамипида. Новые возможности терапии

Н.В. Бакулина¹, С.В. Тихонов^{✉1}, С.В. Оковитый², Е.А. Лутаенко¹, А.О. Большаков¹, В.А. Приходько²,
А.С. Некрасова¹

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

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Аннотация

В 2022 г. в базе данных MedLine насчитывается 570 публикаций, включая 71 рандомизированное клиническое исследование и 6 мета-анализов, о молекуле ребамипида. Показания к применению ребамипида – язвенная болезнь желудка, хронический гастрит с повышенной кислотообразующей функцией желудка в стадии обострения, эрозивный гастрит, профилактика повреждений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта на фоне приема нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов, эрадикация *Helicobacter pylori*. Изучаются эффективность и безопасность ребамипида при подагрическом и ревматоидном артрите, остеоартрите, синдроме Шегрена, бронхиальной астме, витилиго, атеросклерозе, заболеваниях почек и печени; в травматологии – для ускорения костной регенерации, в офтальмологии – для регенерации поврежденного эпителия роговицы, в онкологии – для уменьшения воспаления слизистой оболочки ротовой полости после химиолучевой терапии. В обзорной статье разбираются основные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики ребамипида. Понимание фармакодинамики позволяет осуществлять индивидуальный подбор терапии, исходя из особенностей организма пациента (пол, возраст, сопутствующая патология); выбирать оптимальный путь введения и режим дозирования; прогнозировать нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия; определяться с новыми показаниями.

Ключевые слова: ребамипид, фармакокинетика, фармакодинамика, всасывание, пресистемный метаболизм, биодоступность, связь с белками, объем распределения, метаболизм, выведение

Для цитирования: Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Оковитый С.В., Лутаенко Е.А., Большаков А.О., Приходько В.А., Некрасова А.С. Фармакокинетика и фармакодинамика ребамипида. Новые возможности терапии. Терапевтический архив. 2022;94(12):1431–1437. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202000

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rebamipide. New possibilities of therapy: A review

Natalia V. Bakulina¹, Sergey V. Tikhonov^{✉1}, Sergey V. Okovityi², Elena A. Lutaenko¹, Alexander O. Bolshakov¹,
Veronika A. Prikhodko², Anna S. Nekrasova¹

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

²Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The MedLine database contains 570 publications, including 71 randomized clinical trials and 6 meta-analyses on the rebamipide molecule in 2022. Indications for the use of rebamipide are gastric ulcer, chronic gastritis with hyperacidity in the acute stage, erosive gastritis, prevention of damage to the gastrointestinal mucosa while taking non-steroidal anti-inflammatory drugs, eradication of *Helicobacter pylori*. Currently trials are studying the efficacy and safety of the drug in gouty and rheumatoid arthritis, osteoarthritis, Sjögren's syndrome, bronchial asthma, vitiligo, atherosclerosis, diseases of the kidneys and liver; using in traumatology to accelerate bone regeneration; in ophthalmology to improve the regeneration of corneal epithelium; in oncology to reduce inflammatory changes in the oral mucosa after chemoradiotherapy. The review article is about the main pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of rebamipide. A detailed understanding of pharmacodynamics and pharmacokinetics allows for individual selection of therapy based on the characteristics of the patient's body – gender, age, comorbidities; choose the optimal route of administration and dosing regimen; predict adverse effects and drug interactions; be determined with new clinical indications.

Keywords: rebamipide, pharmacokinetics, pharmacodynamics, absorption, first pass metabolism, bioavailability, protein binding, volume of distribution, metabolism, excretion

For citation: Bakulina NV, Tikhonov SV, Okovityi SV, Lutaenko EA, Bolshakov AO, Prikhodko VA, Nekrasova AS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rebamipide. New possibilities of therapy: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(12):1431–1437. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202000

Информация об авторах / Information about the authors

✉Тихонов Сергей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(906)266-98-22; e-mail: sergeyvt2702@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5720-3528

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

Оковитый Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СЗГМУ. ORCID: 0000-0003-4294-5531

✉Sergey V. Tikhonov. E-mail: sergeyvt2702@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5720-3528

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

Sergey V. Okovityi. ORCID: 0000-0003-4294-5531

Введение

Ребамипид – активное производное α -аминокислоты 2(1H)-хинолинона из фармакологической группы цитопротекторов. Химическое наименование ребамипида – N-(4-хлорбензоил)-3-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил) аланин, брутто формула – C₁₉ H₁₅ Cl N₂ O₄. Формула молекулы представлена на **рис. 1**.

Первые данные о ребамипиде опубликованы в 1985 г. японскими учеными, описавшими антиульцерогенный эффект хинолинового производного, получившего в 1992 г. международное непатентованное название ребамипид. К 1998 г. проведены фундаментальные исследования, выявившие уникальные свойства молекулы – стимуляция продукции простагландина E₂ (ПГЕ₂), гликопротеинов желудочной слизи, пролиферации эпителиоцитов, экспрессии эпидермального фактора роста и его рецепторов; нейтрализация активных форм кислорода; противовоспалительный эффект, связанный с ослаблением активности нейтрофилов и ингибированием продукции провоспалительных цитокинов на уровне слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1–3].

Показаниями к применению ребамипида являются заболевания верхних отделов ЖКТ – язвенная болезнь желудка, хронический гастрит с повышенной кислотообразующей функцией желудка в стадии обострения, эрозивный гастрит, профилактика повреждений СО ЖКТ на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов, эрадикация *Helicobacter pylori** [4].

За последние годы детально изучены фармакодинамика (ФД) и фармакокинетика (ФК) ребамипида. К 2022 г. в базе данных MedLine опубликовано 410 статей о ФД и 50 – о ФК ребамипида.

Понимание ФД и ФК позволяет осуществлять индивидуальный подбор терапии, исходя из особенностей организма пациента, выбирать оптимальный путь введения и режим дозирования, прогнозировать нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия, определяться с новыми показаниями.

ФД ребамипида

ФД – раздел клинической фармакологии, изучающий механизмы действия и фармакологические эффекты лекарственных препаратов (ЛП) [5].

Цитопротекторный эффект ребамипида связан с дозозависимой индукцией циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), увеличением продукции ПГЕ₂, простаглицина и тромбосана A₂ (TxA₂); **рис. 2** [6].

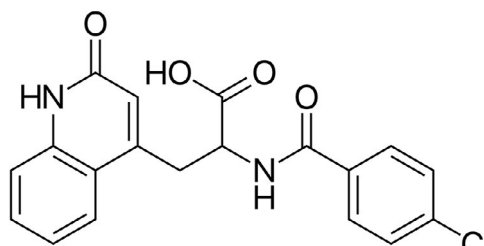


Рис. 1. Химическая формула молекулы ребамипида.

Fig. 1. Chemical formula of the rebamipide molecule.

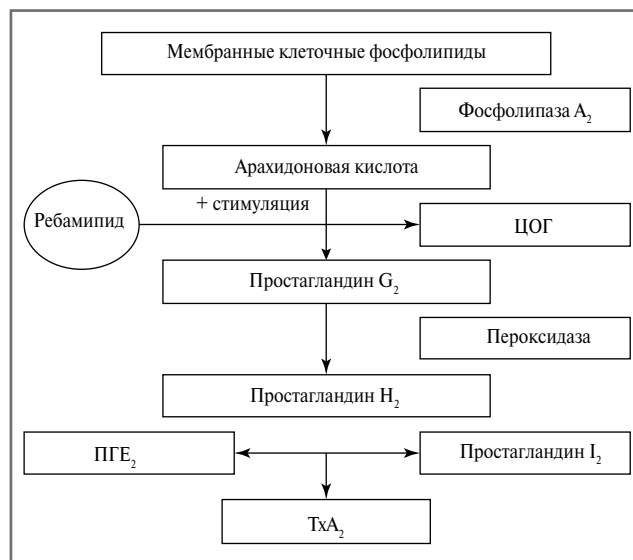


Рис. 2. Механизм синтеза простагландинов и действия ребамипида.

Fig. 2. Mechanism of prostaglandin synthesis and action of rebamipide.

По данным S. Lee и соавт., индукция ЦОГ-2 под действием ребамипида происходит посредством фосфорилирования и активации 5' AMP-активируемой протеинкиназы и ее эффектора ацетил-КоА-карбоксилазы. 5' AMP-активируемая протеинкиназа сдвигает равновесие между сигнальными путями факторов NF- κ B (транскрипционный фактор – универсальный фактор, контролирующий экс-

Лутаенко Елена Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-3472-3728

Большаков Александр Олегович – ординатор каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-5103-5778

Приходько Вероника Александровна – ассистент каф. фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПбХФУ. ORCID: 0000-0002-4690-1811

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

Elena A. Lutaenko. ORCID: 0000-0003-3472-3728

Alexander O. Bolshakov. ORCID: 0000-0002-5103-5778

Veronika A. Prikhodko. ORCID: 0000-0002-4690-1811

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

*Инструкция по применению препарата «Ребагит». Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ab980d72-93de-446b-93cb-a9a41b0d9b3d. Ссылка активна на 25.11.2022.

прессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла) и NRF2 (редокс-чувствительный транскрипционный фактор, защищающий клетки и ткани от токсинов, окислительного стресса и канцерогенов) в сторону противовоспалительного NRF2, а ацетил-СоА-карбоксилаза ингибирует дифференцировку Т-клеток, продуцирующих интерлейкин (ИЛ)-17 [7, 8].

ПГЕ₂ действует через мембранные и ядерные простаноидные рецепторы и играет ключевую роль в регулировании активности макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров и дендритных клеток, продукции провоспалительных цитокинов. ПГЕ₂ угнетает продукцию интерферона γ , активацию макрофагов, уменьшает восприимчивость естественных киллеров к ИЛ-12 и ИЛ-15 [9].

По данным К. Katada и соавт., ребамипид ингибирует адгезию нейтрофилов к эндотелию, угнетая экспрессию интегринов CD11/CD18. Уменьшение моноклеарной и нейтрофильной инфильтрации СО желудка подтверждено в клиническом исследовании [10].

Ребамипид увеличивает экспрессию простаноидного рецептора, отвечающего за продукцию муцина и регулирующего моторику ЖКТ. Простагландин I₂ обладает вазодилатирующей активностью, улучшает кровоснабжение СО, стимулирует фибринолиз и миграцию фибробластов. ТхА₂ стимулирует ангиогенез и клеточную пролиферацию [11].

Существует гипотеза, что ребамипид не оказывает влияния на продукцию ПГЕ₂, но ингибирует 15-гидроксипростагландиндегидрогеназу – основной антагонист ЦОГ-2, катализирующий окислительную инактивацию ПГЕ₂. Ребамипид уменьшает окислительное повреждение клеток, ингибируя продукцию активных форм кислорода, нейтрализуя гидроксильные радикалы и индуцируя продукцию цитопротекторных белков теплового шока [12].

Данный ЛП способствует регенерации СО, уменьшая не только окислительный, но и нитрозативный клеточный стресс. Репрессия NO-синтазы и ингибирование нитрования белков – ключевой механизм действия ребамипида при хеликобактерном гастрите. Благодаря защите белков от повреждения наблюдается нормализация активности сигнальных путей и пролиферация желудочного эпителия. Препарат восстанавливает целостность кишечного эпителия и нормализует его проницаемость, регулируя экспрессию медиаторов плотных межклеточных контактов, поддерживая функции митохондрий и ингибируя миелопероксидазы [13, 14].

Клинической эффективности молекулы ребамипида посвящена серия работ российских ученых. Так, в исследовании А.И. Парфенова и соавт. продемонстрировано позитивное влияние ребамипида на активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения [15–17].

Обсуждается возможное влияние ребамипида на кишечную микробиоту [18]. ЛП не обладает прямой антибактериальной активностью, но блокирует адгезию *H. pylori* к клеткам эпителия, снижая риск реколонизации желудка на фоне эрадикации. В эксперименте М. Suzuki и соавт. при совместном инкубировании с раствором ребамипида наблюдалось снижение активности хеликобактерной уреазы [4]. В исследовании В.И. Симаненкова и соавт. продемонстрировано повышение эффективности антихеликобактерной терапии, усиленной ребамипидом [19].

Ребамипид дозозависимо подавляет индукцию протоногена β -катенина, развивающуюся под воздействием цитотоксин-ассоциированного белка А (CagA) *H. pylori*. Гиперактивация β -катенина повышает вероятность про-

лиферации и метастазирования опухоли [20–22]. Дозозависимое снижение уровня провоспалительных ИЛ в крови также выявлено у крыс с остеоартрозом, что предупреждало дегенерацию хрящевой ткани и субхондральной кости. Важную роль в реализации антиостеопоротического эффекта играет ингибирование продукции моноклеарными клетками периферической крови ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли α , а также фактора слияния остеокластов. Данные вещества ответственны за резорбцию костной ткани [23].

В эксперименте S. Zakaria и соавт. ребамипид предупреждал развитие тетрахлометан-индуцированного фиброза печени, уменьшая окислительный стресс, индуцируя ПГЕ₂ и ИЛ-10 [24, 25]. При пероральном введении крысам в течение 12 дней препарат уменьшал лекарственную нефропатию, вызванную метотрексатом, за счет индукции антиоксидантной защиты, репрессии провоспалительных путей, регенерации эпителия почечных канальцев [26].

Ребамипид подавляет активацию эффекторных Т-лимфоцитов, продукцию ИЛ и аутоантител, активность сигналинга NF- κ B и уменьшает воспаление слюнных желез у мышей с моделью синдрома Шегрена. Инстилляция ребамипида в форме глазных капель уменьшала поражение конъюнктивы и роговицы и восстанавливала секрецию слезных желез [27].

Результаты экспериментальных работ указывают, что системное действие ребамипида напрямую коррелирует с его плазменной концентрацией, которая увеличивается при выборе альтернативных лекарственных форм, режимов и способов введения.

ФК ребамипида

ФК (от др.-греч. φάρμακον – лекарство и κίνησις – движение) – раздел фармакологии, изучающий кинетику ЛП в организме пациента. Основные фармакокинетические параметры – всасывание, пресистемный метаболизм, биодоступность, связь с белками, распределение, метаболизм и выведение [28].

Всасывание

Всасывание – транспортировка лекарственного вещества из места введения в системный кровоток. Всасывание зависит от пути введения, характеристик ЛП и организма пациента [29].

Основными механизмами всасывания в ЖКТ являются пассивная, облегченная диффузия, фильтрация, активный транспорт и пиноцитоз. Важную роль в процессе всасывания играет Р-гликопротеин – эффлюксный мембранный белок, локализованный в различных органах и тканях. В ЖКТ Р-гликопротеин перемещает молекулы ЛП обратно в просвет кишечника против градиента концентрации. Р-гликопротеин – продукт гена *MDR1* (Multi Drug Resistance-1), имеющего генетический полиморфизм [30, 31].

Ребамипид – высоколипофильное соединение, плохо растворимое в воде. Молекула ребамипида обладает слабосильными свойствами (pKa=3,38), ее растворимость минимальна в кислой среде [32, 33].

Отделы ЖКТ имеют различное внутрипросветное pH. Продemonстрировано медленное всасывание ребамипида из верхних отделов ЖКТ и более интенсивное из нижних, что обуславливает два фармакокинетических пика концентрации ЛП в плазме [31].

ФК ребамипида определяется полиморфизмом гена *MDR1*. В исследовании L. Ngo и соавт. 26 здоровых добровольцев имели следующий генотип *MDR1* 3435C>T

Таблица 1. Разница в фармакокинетических параметрах после приема 100 мг ребамипида в зависимости от полиморфизма гена *MDR1* 3435C>T

Table 1. Differences in pharmacokinetic parameters after 100 mg rebamipide administration depending on *MDR1* gene polymorphism 3435C>T

Параметры, единицы	<i>MDR1</i> 3435C>T		
	СС (n=13)	СТ (n=8)	ТТ (n=5)
AUC ₀₋₆ , нг ч/мл	501,6 (311,9–906,1)	613,7 (490,1–1030)	673,0 (515,4–868,1)
AUC ₀₋₁₂ , нг ч/мл	731,8 (397,8–982,9)	750,8 (608,3–1193)	825,0 (596,1–1227)
AUC _{0-∞} , нг ч/мл	741,1 (405,7–1045)	768,4 (615,5–1223)	845,3 (612,3–1251)
C _{max} , нг/мл	166,3 (111,0–283,5)	187,9 (124,3–244,8)	185,9 (177,7–265,4)
T _{max} , ч	1,0 (1,0–3,0)	1,75 (1,0–4,0)	2,5 (1,0–4,0)
T _{1/2} , ч	2,02 (1,56–2,09)	2,29 (1,77–2,74)	2,27 (2,03–2,63)
CL/F, л/ч	133,5 (84,6–244,7)	129,4 (82,71–162,4)	118,4 (78,28–163,3)

Примечание. AUC – площадь под фармакокинетической кривой, CL/F – пероральный клиренс.

(экзон 26): гомозиготы СС (дикий тип) – 50% пациентов, гетерозигота СТ (мутантный тип) – 30,8% пациентов, гомозигота ТТ (мутантный тип) – 19,2% пациентов. Разница в фармакокинетических параметрах после приема 100 мг ребамипида в зависимости от полиморфизма гена *MDR1* 3435C>T представлена в табл. 1 [31].

Генетический полиморфизм *MDR1* 3435C>T влияет на ФК ребамипида и определяет эффективность терапии.

Пресистемный метаболизм

Пресистемный метаболизм – процесс метаболизма ЛП перед его попаданием в системный кровоток. При пероральном введении ЛП пресистемный метаболизм происходит в печени. Доклинические исследования продемонстрировали незначительный пресистемный метаболизм ребамипида [32].

Биодоступность

Биодоступность – доля активной формы ЛП, достигающая системного кровотока при внесосудистом пути введения. При пероральном пути введения биодоступность определяется всасыванием ЛП из ЖКТ и пресистемным метаболизмом [34].

Ребамипид обладает невысокой биодоступностью при пероральном введении. В исследованиях у крыс биодоступность ребамипида составила 4,8%, у человека – 10%. В ряде исследований для повышения биодоступности ребамипида использовались липидные наноэмульсии на основе оливкового масла и яичного лецитина [35].

Фармакокинетическими параметрами, отражающими всасывание и пресистемный метаболизм, являются время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) и максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}). Для ребамипида показатель T_{max} равен 2,4±1,2 ч, показатель C_{max} – 216±79 нг/мл [36].

Связь с белками

В кровотоке ЛП транспортируются как свободная и связанная с белками или клетками крови фракция. Распределение молекул лекарства в организме определяется его тропностью к плазменным белкам. Молекулы свободной фракции в отличие от связанной проникают в экстраваскулярные ткани и осуществляют фармакологические эффекты. Молекулы ребамипида хорошо адсорбируются на белках крови – около 98,4–98,6% [37].

Распределение

Эффективность и безопасность ЛП зависят от его распределения и в ряде случаев объясняют отсутствие корреляции между концентрацией в плазме и эффективностью. ЛП по-разному распределяются в организме. Липофильные молекулы лучше проникают в органы и ткани. Специфические мембранные барьеры препятствуют проникновению ЛП в мозг и ткань яичек [37, 38].

Распределение изучалось после однократного и 21-дневного перорального введения крысам меченного радиоактивным ¹⁴C ребамипида. После однократного введения содержание препарата, определяемое по зоне радиоактивности, оказалось наибольшим в СО желудка, двенадцатиперстной, тонкой и толстой кишке, в почках и печени. Концентрация ЛП в плазме крови оказалась ниже тканевой. Сравнение радиоактивности при однократном и многократном введении выявило идентичные характеристики распределения, что указывает на отсутствие накопления ЛП в тканях после многократного введения [39].

Для изучения распределения в репродуктивных органах крысам перорально вводили ребамипид, меченный радиоактивным ¹⁴C. Концентрация ребамипида оказалась максимальной в ЖКТ, значительна в семенных пузырьках, семенниках и придатках [37].

Учитывая накопление препарата в органах половой системы, концентрацию ребамипида определили в сперме 50 бесплодных мужчин, принимавших 900 мг ребамипида ежедневно в течение 3 мес. Концентрация ЛП в сперме превышала концентрацию в плазме, что сопровождалось уменьшением уровня реактивных форм кислорода, увеличением жизнеспособности и оплодотворяющей способности сперматозоидов [40].

Метаболизм

Ферменты, метаболизирующие ЛП, имеются во многих тканях, однако печень – основное место метаболизма [41].

Метаболизм большинства ЛП проходит через 2 фазы. В I фазу окисляются, восстанавливаются, гидролизуются молекулы ЛП с изменением их химических свойств (несинтетическая фаза). Во II фазу происходит конъюгация измененной молекулы с эндогенными веществами – глюкуроновой кислотой, сульфатом и другими соединениями (синтетическая фаза) [42].

Ребамипид не глюкуронируется и гидроксيليруется *in vivo*. В плазме крови обнаруживается минимальное коли-

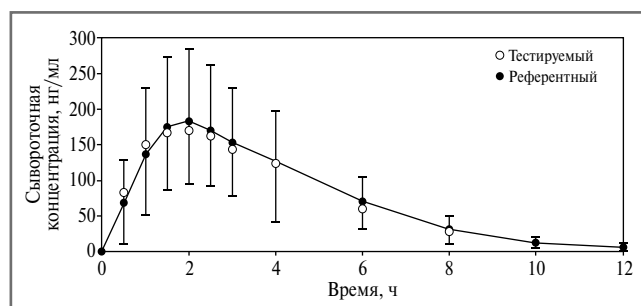


Рис. 3. Фармакокинетическая кривая ребамипида после приема двух ЛП ребамипида 100 мг.

Примечание. Тестируемый – Rebamide® (Kyungdong Pharmaceutical Co., Ltd., Seoul, Korea); референтный – Mucosta® (Korea Otsuka Pharmaceuticals Co., Ltd., Seoul, Korea).

Fig. 3. Pharmacokinetic curve of rebamipide after administration of 100 mg of the drug.

чество гидроксильных метаболитов и конъюгатов ребамипида с глюкуроновой кислотой [43].

В доклинических исследованиях ребамипид инкубировался с микросомами печени, что сопровождалось образованием 6-гидрокси- и 8-гидрокси-ребамипида. Активность 8-гидроксилирования в 10 раз выше, чем 6-гидроксилирования. Образование 8-гидрокси-ребамипида ингибировалось антителами к цитохрому P450 изоферменту 3A4 (CYP3A4), а также тролеандомицином – ингибитором CYP3A4. Кроме того, 8-гидроксилирование ребамипида наблюдалось только в ДНК-экспрессированной системе CYP3A4. Эти данные свидетельствуют, что метаболизм ребамипида осуществляется при участии CYP3A4, однако вклад данного пути незначительный [37, 43].

Высокие концентрации ребамипида минимально ингибируют цитохромы CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4, однако данный факт не имеет клинического значения [36].

Метаболит ребамипида – 8-гидрокси-ребамипид обнаруживается в моче после однократного перорального приема здоровыми добровольцами 600 мг ЛП. Концентрация метаболита 0,03% от принятой дозы свидетельствует о преимущественном выведении ЛП в неизмененном виде [37].

Выведение

В процессе метаболического превращения молекулы становятся более гидрофильными и, в зависимости от своего размера, структуры или полярности, выводятся почками или печенью. Водорастворимые соединения выводятся в основном почками, в то время как за выведение более крупных и гидрофобных соединений отвечает печень. Период полувыведения ($T_{1/2}$) – время, в течение которого количество ЛП в организме снижается до половины от введенной дозы [40, 44].

Период полувыведения ребамипида составляет $1,9 \pm 0,7$ ч. Препарат выводится в виде неизмененного соединения с мочой после однократного перорального приема в дозе 600 мг, а неактивные метаболиты обнаруживаются в кале [36, 37].

В доклинических исследованиях продемонстрировано, что ребамипид выделяется в грудное молоко, поэтому ЛП не должен применяться на фоне лактации*.

Фармакокинетическая кривая и средние фармакокинетические параметры ребамипида представлены на рис. 3 и в табл. 2 [45].

Побочные эффекты

В работе E. Jang и соавт., опубликованной в 2022 г., определялась частота нежелательных лекарственных реакций

Таблица 2. Основные фармакокинетические параметры ребамипида после приема 100 мг ЛП

Table 2. Main pharmacokinetic parameters of rebamipide after administration of 100 mg of the drug

Параметр	Значение
AUC_{0-t} , нг/мл/ч	903,46 (419,17)
$AUC_{0-\infty}$, нг/мл/ч	923,58 (423,21)
C_{max} , нг/мл/ч	220,57 (107,48)
T_{max} , ч	2,10 (0,76)
$T_{1/2}$, ч	1,93 (0,49)

(НЛР) ЛП в реальной клинической практике. В исследовании изучено 101 735 отчетов о НЛР, возникших при лечении язвенной болезни и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ингибиторами протонной помпы, H_2 -гистаминоблокаторами, ребамипидом у пожилых южнокорейцев. В исследовании не выявили ни одного серьезного побочного эффекта. Несерьезные НЛР возникали на 2–9-й день терапии. По сравнению с ингибиторами протонной помпы и H_2 -гистаминоблокаторами более часто пациентов беспокоили жажда, сухость в ротовой полости, отечность лица, сонливость, диспепсия. Учитывая, что НЛР возникали нечасто и являлись нетяжелыми, авторы делают вывод о безопасности молекулы ребамипида [46].

Заключение

Эффективность ребамипида на всех уровнях ЖКТ обуславливается уменьшением эпителиальной проницаемости – ключевого патогенетического механизма функциональных и органических заболеваний ЖКТ. Снижение проницаемости СО осуществляется посредством увеличения экспрессии белков плотных контактов [13]. Значимую роль в данном процессе играет регенерация эпителия за счет экспрессии белков, регулирующих дифференцировку эпителиальных клеток, увеличения продукции эпидермального фактора роста, стимуляции ангиогенеза. Позитивное влияние на проницаемость СО подтверждается снижением аллергической сенсибилизации и повышением толерантности к пищевым антигенам на фоне терапии ребамипидом [47].

В доклинических и клинических исследованиях показана возможность применения ребамипида в ревматологии для уменьшения воспаления при подагрическом и ревматоидном артритах, остеоартрите, у больных с синдромом Шегрена; у пациентов с бронхиальной астмой, витилиго и дерматитом; при атеросклерозе; в травматологии – для ускорения костной регенерации; в офтальмологии – для улучшения регенерации поврежденного эпителия роговицы и при атопических кератоконъюнктивитах; в онкологии – для уменьшения воспалительных изменений СО ротовой полости после применения химиолучевой терапии, у пациентов с заболеваниями почек и печени [23, 48–51]. Описанные в статье уникальные фармакодинамические и фармакокинетические характеристики ребамипида являются предпосылкой к проведению дальнейших клинических исследований и появлению новых показаний.

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

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИЛ – интерлейкин
ЛП – лекарственный препарат
НЛР – нежелательные лекарственные реакции
ПГЕ₂ – простагландин Е₂
СО – слизистая оболочка
ФД – фармакодинамика

ФК – фармакокинетика
ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2
AUC – площадь под фармакокинетической кривой
C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови
T_{1/2} – период полувыведения
T_{max} – время достижения максимальной концентрации в плазме крови
TxA₂ – тромбоксан A₂

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Uchida M, Tabusa F, Komatsu M, et al. Studies on 2(1H) – quinolinone derivatives as gastric antiulcer active agents. 2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-[2(1H)-quinolinon-4-yl] propionic acid and related compounds. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1985;33(9):3775-86. DOI:10.1248/cpb.33.3775
- Ogino K, Hobara T, Ishiyama H, et al. Antiulcer mechanism of action of rebamipide, a novel antiulcer compound, on diethyldithiocarbamate-induced antral gastric ulcers in rats. *Eur J Pharmacol*. 1992;212(1):9-13. DOI:10.1016/0014-2999(92)90065-c
- Arakawa T, Kobayashi K, Yoshikawa T, et al. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9 Suppl.):S5-S13S.
- Suzuki M, Miura S, Mori M, et al. Rebamipide, a novel antiulcer agent, attenuates *Helicobacter pylori* induced gastric mucosal cell injury associated with neutrophil derived oxidants. *Gut*. 1994;35(10):1375-8. DOI:10.1136/gut.35.10.1375
- Кукес В.Г. Фармакоэкономический анализ. В кн.: Клиническая фармакология: учебник. Под ред. Д.А. Сычева. 5-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 80-7 [Kukes VG. Farmakoeconomicheskii analiz. V kn.: Klinicheskaiia farmakologiya: uchebnik. Pod red. DA Sycheva. 5-e izd., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; p. 80-7 (in Russian)].
- Murata H, Yabe Y, Tsuji S, et al. Gastro-protective agent rebamipide induces cyclooxygenase-2 (COX-2) in gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*. 2005;50 (Suppl. 1):S70-5. DOI:10.1007/s10620-005-2809-0
- Lee S, Jeong S, Kim W, et al. Rebamipide induces the gastric mucosal protective factor, cyclooxygenase-2, via activation of 5'-AMP-activated protein kinase. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;483(1):449-55. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.12.123
- Berod L, Friedrich C, Nandan A, et al. De novo fatty acid synthesis controls the fate between regulatory T and T helper 17 cells [published correction appears in *Nat Med*. 2015 Apr;21(4):414]. *Nat Med*. 2014;20(11):1327-33. DOI:10.1038/nm.3704
- Agard M, Asakrah S, Morici LA. PGE(2) suppression of innate immunity during mucosal bacterial infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:45. DOI:10.3389/fcimb.2013.00045
- Katada K, Yoshida N, Isozaki Y, et al. Prevention by rebamipide of acute reflux esophagitis in rats. *Dig Dis Sci*. 2005;(50 Suppl.):1:S97-103. DOI:10.1007/s10620-005-2813-4
- Yamane S, Amano H, Ito Y, et al. The role of thromboxane prostanoid receptor signaling in gastric ulcer healing. *Int J Exp Pathol*. 2022;103(1):4-12. DOI:10.1111/iep.12410
- Ishihara T, Suemasu S, Asano T, et al. Stimulation of gastric ulcer healing by heat shock protein 70. *Biochem Pharmacol*. 2011;82(7):728-36. DOI:10.1016/j.bcp.2011.06.030
- Suzuki T, Yoshida N, Nakabe N, et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci*. 2008;106(3):469-77. DOI:10.1254/jphs.FP0071422
- Tanaka H, Fukuda K, Ishida W, et al. Rebamipide increases barrier function and attenuates TNFα-induced barrier disruption and cytokine expression in human corneal epithelial cells. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(7):912-6. DOI:10.1136/bjophthalmol-2012-302868
- Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):97-104 [Andreev DN, Maev IV. Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(12):97-104 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200455
- 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
- Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Хомерики С.Г., и др. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):25-31 [Parfenov AI, Belostotsky NI, Khomeriki SG, et al. Rebamipide increases the disaccharidases activity in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. Pilot study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(2):25-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000123
- 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
- Симаненков В.И., Тихонов С.В. Ребамипид – новые возможности гастропротекции. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):134-7 [Simanenkova VI, Tikhonov SV. Rebamipide: New opportunities of gastroenteroprotection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(12):134-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20158712134-137
- Lai Y, Zhong W, Yu T, et al. Rebamipide Promotes the Regeneration of Aspirin-Induced Small-Intestine Mucosal Injury through Accumulation of β-Catenin. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132031. DOI:10.1371/journal.pone.0132031
- Chiurillo MA. Role of the Wnt/β-catenin pathway in gastric cancer: An in-depth literature review. *World J Exp Med*. 2015;5(2):84-102. DOI:10.5493/wjem.v5.i2.84
- White BD, Chien AJ, Dawson DW. Dysregulation of Wnt/β-catenin signaling in gastrointestinal cancers. *Gastroenterology*. 2012;142(2):219-32. DOI:10.1053/j.gastro.2011.12.001

23. Byun JK, Moon SJ, Jhun JY, et al. Rebamipide attenuates autoimmune arthritis severity in SKG mice via regulation of B cell and antibody production. *Clin Exp Immunol.* 2014;178(1):9-19. DOI:10.1111/cei.12355
24. Zakaria S, El-Sisi A. Rebamipide retards CCl4-induced hepatic fibrosis in rats: Possible role for PGE2. *J Immunotoxicol.* 2016;13(4):453-62. DOI:10.3109/1547691X.2015.1128022
25. Lee SM, Kim KH. Rebamipide ameliorates hepatic dysfunction induced by ischemia/reperfusion in rats. *Eur J Pharmacol.* 1995;294(1):41-6. DOI:10.1016/0014-2999(95)00507-2
26. Elmansy RA, Seleem HS, Mahmoud AR, et al. Rebamipide potentially mitigates methotrexate-induced nephrotoxicity via inhibition of oxidative stress and inflammation: A molecular and histochemical study. *Anat Rec (Hoboken).* 2021;304(3):647-61. DOI:10.1002/ar.24482
27. Arakaki R, Eguchi H, Yamada A, et al. Anti-inflammatory effects of rebamipide eyedrop administration on ocular lesions in a murine model of primary Sjögren's syndrome. *PLoS One.* 2014;9(5):e98390. DOI:10.1371/journal.pone.0098390
28. Кукес В.Г. Фармакоэкономический анализ. В кн.: Клиническая фармакология: учебник. Под ред. Д.А. Сычева. 5-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 56 [Kukes VG. Farmakoeconomicheskii analiz. V kn.: Klinicheskaya farmakologiya: uchebnik. Pod red. DA Sycheva. 5-e izd., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; p. 56 (in Russian)].
29. Currie GM. Pharmacology, Part 2: Introduction to Pharmacokinetics. *J Nucl Med Technol.* 2018;46(3):221-30. DOI:10.2967/jnmt.117.199638
30. Кукес В.Г. Фармакоэкономический анализ. В кн.: Клиническая фармакология: учебник. Под ред. Д.А. Сычева. 5-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 22-36 [Kukes VG. Farmakoeconomicheskii analiz. V kn.: Klinicheskaya farmakologiya: uchebnik. Pod red. DA Sycheva. 5-e izd., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; p. 22-36 (in Russian)].
31. Ngo L, Yoo HD, Tran P, et al. Population pharmacokinetic analysis of rebamipide in healthy Korean subjects with the characterization of atypical complex absorption kinetics. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2017;44(4):291-303. DOI:10.1007/s10928-017-9519-z
32. Guo Y, Wang Y, Xu L. Enhanced bioavailability of rebamipide nanocrystal tablets: formulation and in vitro/in vivo evaluation. *Asian J Pharm Sci.* 2015;10:223-9. DOI:10.1016/j.ajps.2014.09.006
33. Pond SM, Tozer TN. First-pass elimination. Basic concepts and clinical consequences. *Clin Pharmacokinet.* 1984;9(1):1-25. DOI:10.2165/00003088-198409010-00001
34. Bhosle VK, Altit G, Autmizguine J, Chemtob S. 18 – Basic Pharmacologic Principles. Eds. RA Polin, SH Abman, DH Rowitch, et al. *Fetal and Neonatal Physiology (Fifth Edition).* Elsevier, 2017.
35. Kim KT, Lee JY, Park JH, et al. Capmul MCM/Solutol HS15-Based Microemulsion for Enhanced Oral Bioavailability of Rebamipide. *J Nanosci Nanotechnol.* 2017;17(4):2340-4. DOI:10.1166/jnn.2017.13314
36. Hasegawa S, Sekino H, Matsuoka O, et al. Bioequivalence of rebamipide granules and tablets in healthy adult male volunteers. *Clin Drug Investig.* 2003;23(12):771-9. DOI:10.2165/00044011-200323120-00002
37. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4(3):261-70. DOI:10.1586/egh.10.25
38. Caldwell J, Gardner I, Swales N. An introduction to drug disposition: the basic principles of absorption, distribution, metabolism, and excretion. *Toxicol Pathol.* 1995;23(2):102-14. DOI:10.1177/019262339502300202
39. Shioya Y, Shimizu T. High-performance liquid chromatographic procedure for the determination of a new anti-gastric ulcer agent, 2-(4-chlorobenzoylamino)-3-[2(1H)-quinolinon-4-yl]propionic acid, in human plasma and urine. *J Chromatogr A.* 1988;434(1):283-7. DOI:10.1016/0378-4347(88)80089-6
40. Park NC, Sim SB, Yan BQ, et al. The Antioxidant Effect of Rebamipide in Human Semen Specimens. *Korean Journal of Urology.* 2002;332-8.
41. Patel M, Taskar KS, Zamek-Gliszczynski MJ. Importance of hepatic transporters in clinical disposition of drugs and their metabolites. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(Suppl. 7):S23-39. DOI:10.1002/jcph.671
42. Кукес В.Г. Фармакоэкономический анализ. В кн.: Клиническая фармакология: учебник. Под ред. Д.А. Сычева. 5-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 75-8 [Kukes VG. Farmakoeconomicheskii analiz. V kn.: Klinicheskaya farmakologiya: uchebnik. Pod red. DA Sycheva. 5-e izd., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; p. 75-8 (in Russian)].
43. Koyama N, Sasabe H, Miyamoto G. Involvement of cytochrome P450 in the metabolism of rebamipide by the human liver. *Xenobiotica.* 2002;32(7):573-86. DOI:10.1080/00498250210130591
44. Lea-Henry TN, Carland JE, Stocker SL, et al. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Fundamental Principles. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(7):1085-95. DOI:10.2215/CJN.00340118
45. Cho HY, Yoon H, Park GK, Lee YB. Pharmacokinetics and bioequivalence of two formulations of rebamipide 100-mg tablets: a randomized, single-dose, two-period, two-sequence crossover study in healthy Korean male volunteers. *Clin Ther.* 2009;31(11):2712-21. DOI:10.1016/j.clinthera.2009.11.010
46. Jang E, Park M, Jeong JE, et al. Frequently reported adverse events of rebamipide compared to other drugs for peptic ulcer and gastroesophageal reflux disease. *Sci Rep.* 2022;12(1):7839. DOI:10.1038/s41598-022-11505-0
47. 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):121-278 [Simanenkova I, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):121-278 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758
48. Murakami I, Zhang R, Kubo M, et al. Rebamipide suppresses mite-induced asthmatic responses in NC/Nga mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;309(8):L872-8. DOI:10.1152/ajplung.00194.2015
49. Jhun JY, Kwon JE, Kim SY, et al. Rebamipide ameliorates atherosclerosis by controlling lipid metabolism and inflammation. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171674. DOI:10.1371/journal.pone.0171674
50. Ohguchi T, Kojima T, Ibrahim O, et al. The effects of 2% rebamipide ophthalmic solution on the tear functions and ocular surface of the superoxide dismutase-1 (sod1) knockout mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(12):7793-802. DOI:10.1167/iovs.13-13128
51. Ueta M, Sotozono Ch, Koga Ay, et al. Usefulness of a new therapy using rebamipide eyedrops in patients with VKC/AKC refractory to conventional anti-allergic treatments. *Case Reports Allergol Int.* 2014;63(1):75-81. DOI:10.2332/allergolint.13-OA-0605

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.11.2022



OMNIDOCTOR.RU

Подагра: от Гиппократов до наших дней

С.В. Гуляев[✉], Н.В. Чеботарева, С.В. Моисеев

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

Аннотация

Подагра – одно из наиболее древних заболеваний суставов, точные причины и механизмы развития которого расшифрованы только в последнее столетие. В историческом очерке отражены основные этапы развития научных представлений о подагре, ее причинах и методах лечения. Приведены различные теории патогенеза болезни, начиная со времен Гиппократов и заканчивая сегодняшним днем. Представлены результаты современных исследований, посвященных генетическим и эпидемиологическим аспектам болезни.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, исторический обзор, мочевая кислота, пурины

Для цитирования: Гуляев С.В., Чеботарева Н.В., Моисеев С.В. Подагра: от Гиппократов до наших дней. Терапевтический архив. 2022;94(12):1438–1441. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201997

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

HISTORY OF MEDICINE

Gout: from Hippocrates till the modern time

Sergei V. Guliaev[✉], Natalia V. Chebotareva, Sergey V. Moiseev

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

Abstract

Gout (podagra) is one of the most ancient articular diseases. Its accurate mechanisms and causes were delineated only during the last century. Major historical investigatory steps are described in relation to causality and pathogenesis of the disease from Hippocrates ages till the modern time. The newest genetic and epidemiologic aspects of the disease are presented in this article.

Keywords: gout, podagra, hyperuricemia, historical review, uric acid, purines

For citation: Guliaev SV, Chebotareva NV, Moiseev SV. Gout: from Hippocrates till the modern time. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(12):1438–1441. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201997

Подагра считается одним из наиболее древних заболеваний суставов, история которого уходит вглубь веков и восходит ко временам египетских фараонов, живших более 2 тыс. лет до нашей эры [1]. По данным некоторых археологических исследований, наличие урат-содержащих почечных конкрементов продемонстрировано у одной из египетских мумий, датированной еще 7-м тысячелетием до н.э. [2].

Тем не менее первое упоминание о подагре в медицине, как, собственно, и появление самого термина «подагра», связано с древнегреческим врачом-терапевтом и философом Гиппократом, который впервые описал этот тяжелый суставной недуг как «болезнь обездвиженности» и отметил ее связь с высоким социальным статусом и пищевой невосдержанностью [1]. Многие его постулаты – так называемые «афоризмы о подагре», сформулированные Гиппократом более 2 тыс. лет назад, сохранили свою актуальность и в наши дни [1]. Представления Гиппократов о причинах болезней, связанных с нарушением баланса 4 жидкостей (флегмы, крови, желчи и

черной желчи), в дальнейшем легли в основу современного англоязычного термина gout (подагра). Согласно этой концепции патологическое преобладание в организме одной из жидкостей, или «соков», приводит к ее утеканию по капле в сустав (лат. gutta – капля), приводя к его воспалению [3]. Примечательно, что подобный взгляд на природу подагры в некотором смысле можно считать актуальным даже в наши дни, если рассматривать «преобладание жидкости» в организме как аллерегию, указывающую на накопление и утекание в сустав «по каплям» солей мочевой кислоты (МК). Тем не менее прошли тысячелетия, прежде чем ученые распознали точные механизмы развития подагры.

В первые столетия нашей эры история изучения подагры в основном связана с работами древнеримских врачей-терапевтов. Во II в. н.э. древнеримский философ и врачеватель Клавдий Гален (Claudius Galenus) описал подагрические тофусы у лиц с хроническим течением подагры [4], а спустя еще 3 столетия его соотечественник Александр (Alexander

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гуляев Сергей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(925)504-52-90; e-mail: guldoc@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6138-4333

Чеботарева Наталья Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-нефролог Университетской клинической больницы №3. ORCID: 0000-0003-2128-8560

Моисеев Сергей Валентинович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, дир. Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3. ORCID: 0000-0002-7232-4640

[✉]Sergei V. Guliaev. E-mail: guldoc@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6138-4333

Natalia V. Chebotareva. ORCID: 0000-0003-2128-8560

Sergey V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640

of Tralles), изучая слабительные свойства «безвременника осеннего», одним из первых обратил внимание на его способность эффективно снимать воспаление суставов при подагре [4]. Это случайно сделанное открытие спустя несколько столетий позволит ученым выделить из этого растения алкалоид колхицин – одно из наиболее эффективных на сегодняшний день средств для лечения острого подагрического артрита.

В дальнейшем на протяжении почти 16 веков в медицине продолжал доминировать ортодоксальный взгляд на механизм развития подагры, основанный на концепции дисбаланса 4 видов «соков», а также эмпирических данных, указывающих на связь болезни с пищевой неумеренностью, богатством и изобилием. Представления о различиях между подагрой, ревматоидным артритом и ревматизмом в то время являлись очень поверхностными и в большинстве случаев трактовались врачами на свое собственное усмотрение. В тот период «подагрой» называли почти любое заболевание суставов, что постепенно привело к формированию длинного списка царских особ, а также известных художников, поэтов, философов и политиков, якобы страдавших подагрой. Подагра неизменно ассоциировалась с высоким социальным статусом и считалась «болезнью королей», в связи с чем порой рассматривалась как желаемая болезнь, наличие которой могло указывать на благородное происхождение своего обладателя. Подтверждение этому можно найти в строчках из поэмы Некрасова «Кому на Руси жить хорошо»: «Оставь мне, Господи, болезнь мою почетную, по ней я – дворянин! ... Болезнью благородною, какая только водится у первых лиц в империи, я болен, мужичье! По-да-грой именуется...» [5].

«Золотой» период изучения подагры наступил в XVII в., когда постепенно стали накапливаться факты, проливающие иной свет на природу болезни. В 1679 г. голландский натуралист и основоположник научной микроскопии Левенгук (Leeuwenhoek) впервые описал содержимое подагрического тофуса в виде множества «продолговатых прозрачных заточенных частиц» в составе мелоподобной массы [6], однако их химический состав в то время еще оставался неизвестным. В 1683 г. описана классическая клиническая картина острого подагрического артрита благодаря знаменитому английскому врачу-клиницисту Сиденгаму (Sydenham) [7], который сам страдал от этого недуга более 30 лет и знал не понаслышке о его необычайной тяжести. В 1776 г. шведский химик Шэле (Scheele), изучая состав почечных конкрементов, впервые открыл МК, назвав ее «литической кислотой» [8], а в 1798 г. французский химик Фуркруа (Fourcroy) переименовал ее в МК, показав, что она является обычным компонентом мочи [9].

Неоценимый вклад в исследование этиологии подагры внес английский врач-клиницист Гаррод (Garrod), который в 1859 г. разработал первый примитивный метод определения МК в крови и моче с помощью льняной нити (thread test), что позволило ему накопить значительную доказательную базу, указывающую на связь подагры с нарушением обмена МК [10]. К сожалению, передовые работы Гаррода мировое медицинское сообщество восприняло с большим скептицизмом, и они остались без должного внимания почти целое столетие. Конец XIX в. ознаменовался целой серией исследований в области химии, венцом которых стали работы немецкого химика Фишера (Fischer), который продемонстрировал, что МК является конечным продуктом метаболизма пуриновых оснований [11], за что автора удостоили Нобелевской премии в 1903 г.

Мировое признание пророческих взглядов Гаррода на подагру произошло лишь в 1961 г., когда Маккарти (McCarty)

и Холландер (Hollander) [12], используя поляризационный микроскоп, доказали, что кристаллы в синовиальной жидкости при подагре представлены именно моноуратом натрия (МУН). Спустя год Сигмиллер (Seegmiller) и соавт. в эксперименте на добровольцах продемонстрировали способность суспензии микрокристаллической формы МУН после внутрисуставного введения в коленный сустав индуцировать развитие острого транзиторного воспаления [13]. Накопленные к этому времени факты позволили окончательно расшифровать этиологию подагры и выделить ее в новую группу микрокристаллических артритов [14].

На протяжении 2-й половины XX в. внимание ученых сосредоточилось на изучении эпидемиологии подагры, ее дополнительных факторов риска, патогенеза, диагностики и лечения. Довольно быстро стало очевидно, что расхожее в прошлом представление о подагре как о «болезни королей» и «болезни изобилия» не имеет под собой фактологического подтверждения. Напротив, появились данные о том, что подагра ассоциируется с более низким социально-экономическим статусом региона проживания больных [15] или их низким материальным достатком [16].

Установлено, что в основе гиперурикемии (ГУ) при подагре лежит как повышение экзо- и эндогенной продукции МК, так и снижение ее элиминации через почки и кишечник. Тем не менее в подавляющем большинстве случаев ГУ при подагре связана именно с пониженной элиминацией в силу дефектной почечной экскреции МК [17].

В конце XX в. стали накапливаться факты, свидетельствующие об устойчивом росте распространенности ГУ и подагры по всему миру [18, 19], что, по-видимому, связано с глобальным изменением пищевых привычек и образа жизни современного человека, в частности возрастающей частотой гиподинамии, ожирения, увеличением потребления алкоголя, а также продуктов и напитков, богатых фруктозой. В отличие от мясных продуктов важная роль фруктозы в развитии ГУ продемонстрирована лишь в 60-х годах XX в. [20]. Как оказалось, метаболизм фруктозы сопровождается неконтролируемым образованием МК вследствие интенсивного расходования аденозинтрифосфата с последующим образованием аденозинмонофосфата, катаболизм которого заканчивается продукцией МК. Представляет интерес тот факт, что рост распространенности подагры, зафиксированный в последние десятилетия, интригующим образом совпал с началом широкого использования в пищевой промышленности фруктозы в качестве дешевого подсластителя [21].

Со временем стало ясно, что ГУ является облигатным, но не самодостаточным фактором риска развития подагры. Так, по данным [22] американского Национального исследования здоровья и питания, распространенность ГУ среди граждан США достигает 21,4%, в то время как распространенность подагры составляет лишь 3,9% (5,9% у мужчин, 2% у женщин). Динамическое 5-летнее наблюдение за лицами с ГУ выявило развитие подагры только у 18,8% пациентов, при этом наиболее значимыми предикторами болезни оказались злоупотребление алкоголем, повышенный индекс массы тела и прием диуретиков, что указало на важную роль дополнительных факторов в развитии подагрического воспаления и мультифакториальную природу болезни [23].

Важная роль наследственности в развитии подагры, обсуждаемая в литературе более 100 лет, в последние годы получила свое убедительное подтверждение. По данным разных авторов, в 30–60% случаев ГУ связана с генетической отягощенностью [24]. Современные полногеномные исследования выявили около 200 генных локусов, ассоциированных с повышенным риском развития подагры, при этом большая их

часть регулирует элиминацию МК через почки [24] посредством уратных транспортеров и их регуляторов. Кроме этого, показано плейотропное влияние данных локусов на риск развития различных кардиометаболических заболеваний, что может быть опосредовано сходными белковыми регуляторами метаболизма МК, углеводов и липидов [25].

Наряду с подтверждением важной роли наследственности сегодня стали известны тонкие молекулярные аспекты патогенеза подагрического артрита, которые позволили отнести подагру к группе аутовоспалительных заболеваний, связанных с активацией врожденного иммунитета [26]. Центральную роль в этом процессе играет образование кристаллов МУН и их фагоцитоз макрофагами с последующей активацией нод-подобных рецепторов, выполняющих роль своеобразного датчика, улавливающего экзо- и эндогенные сигналы. Установлено, что активация нод-подобного рецептора NLRP3 влечет за собой сборку особого внутриклеточного белкового комплекса – инфламмасомы («тело воспаления»), которая в свою очередь обеспечивает переход интерлейкина-1 β в его активную форму с последующей каскадной активацией других воспалительных медиаторов, а также синовиальных клеток [26].

С клинических позиций важнейшее значение имело выявление тесной ассоциации ГУ с целым рядом социально значимых коморбидных состояний [22], в частности ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической болезнью почек, что, по-видимому, связано с активацией перекисного окисления, эндотелиальной дисфункцией и повышенной пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов на фоне ГУ [27]. Итогом таких исследований стало выделение ГУ в качестве нового независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [28], что в настоящее время позволяет рассматривать ГУ как возможную мишень терапии, направленной на профилактику кардиоваскулярных заболеваний и хронической болезни почек даже при отсутствии клинических проявлений подагры.

Долгие столетия единственным действенным средством для лечения подагры оставался колхицин. С конца XIX в. стали появляться первые урикозурические препараты, повышающие выведение МК с мочой. Первым таким средством, длительное время применявшимся для лечения подагры в режиме off-label, стала ацетилсалициловая кислота. Как оказалось, при приеме внутрь в дозе свыше 4 г/сут она увеличивала мочевую экскрецию МК [29], приводя к уменьшению выраженности ГУ. Тем не менее ее широкое использование ограничивалось серьезными побочными эффектами при лечении в высоких дозах. В середине XX в. синтезированы более «таргетные» урикозурические средства, такие как пробенецид, сульфинпиразон и бензбромарон, которые сохранили свою актуальность и в наши дни.

Настоящим прорывом в лечении подагры, сделавшим ее потенциально курабельным заболеванием, стало появление ингибиторов ксантиноксидазы (КСО), катализирующей образование МК из ее пуриновых предшественников – ксантина и гипоксантина. Первым таким ингибитором стал аллопуринол – структурный аналог гипоксантина, конкурентно ингибирующий одну из форм КСО. За разработку аллопуринола и некоторых других медикаментов Джордж Хитчинг (George Hitchings) и Гертруда Элион (Gertrude Elion) удостоены Нобелевской премии в области медицины в 1988 г. В 2008 г. одобрен еще один селективный и более сильный непуриновый ингибитор КСО – фебуксостат, который позволяет добиться нормализации обмена МК у боль-

шинства пациентов, в том числе при недостаточном ответе на аллопуринол [30]. В настоящее время оба этих препарата составляют основу так называемой базисной терапии подагры, позволяющей предотвратить обострения подагрического артрита и добиться обратного развития тофусов [31].

С приходом эры генно-инженерных биологических препаратов возможность успешного симптоматического лечения подагры появилась даже у самых тяжелых пациентов, резистентных к стандартной терапии. Канакину-маб – человеческое моноклональное антитело к интерлейкину-1 β – продемонстрировал высокую эффективность в лечении и профилактике частых приступов подагрического артрита [32], хотя его широкое использование серьезно ограничено высокой стоимостью.

Использование пегилированной уриказы, продуцируемой генетически модифицированным штаммом *Escherichia coli* и катализирующей окисление МК в более растворимый аллантаин, позволяет достигнуть целевых значений сывроточной МК у пациентов, резистентных к ингибиторам КСО, урикозурикам и их комбинации [33]. В Российской Федерации препарат не зарегистрирован.

Заключение

Подагра – одно из наиболее древних заболеваний, известных человеку, представления о котором претерпели значительные изменения в последнее столетие. Из относительно редкой болезни, поражающей лишь избранных представителей человеческого рода, подагра превратилась в широко распространенное в мире заболевание, имеющее сложную мультифакториальную природу. Помимо образа жизни в его развитии важное значение играют генетическая предрасположенность и связанное с ней нарушение элиминации МК через почки. Будучи тяжелым инвалидизирующим недугом на заре человеческой цивилизации, сегодня подагра превратилась в потенциально курабельное заболевание, что связано с появлением современных медикаментов, контролирующих различные механизмы обмена МК. Успех лечения подагры во многом определяется своевременным назначением лекарственной терапии врачом и дальнейшей приверженностью этому лечению пациентом.

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

ГУ – гиперурикемия
КСО – ксантиноксидаза

МК – мочевая кислота
МУН – моноурат натрия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- MacKenzie CR. Gout and Hyperuricemia: an Historical Perspective. *Curr Treat Options in Rheum*. 2015;1:119-30. DOI:10.1007/s40674-015-0012-9
- Kittredge WE, Downs R. The role of gout in the formation of urinary calculi. *J Urol*. 1952;67(6):841-9. DOI:10.1016/s0022-5347(17)68427-1
- Nuki G, Simkin PA. Concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):S1. DOI:10.1186/ar1906
- Omole OB. The evolution of gout (an old lifestyle disease). *South African Family Practice*. 2009;51(5):396-8. DOI:10.1080/20786204.2009.10873890
- Некрасов Н.А. Полное собрание сочинений и писем в пятнадцати томах. Художественные произведения: в 15 т. Т. 5. Кому на Руси жить хорошо. Л.: Наука, 1982; с. 55 [Nekrasov NA. Polnoie sobranie sochinenii i pisem v piatnadsati tomakh. Khudozhestvennyye proizvedeniia: v 15 t. T. 5. Komu na Rusi zhit' khorosho. Leningrad: Nauka, 1982; p. 55 (in Russian)].
- McCarty DJ. A historical note: Leeuwenhoek's description of crystals from a gouty tophus. *Arthritis Rheum*. 1970;13(4):414-8. DOI:10.1002/art.1780130408
- Sydenham T. A treatise of the gout and dropsy. London: GGJ, J Robinson. W Otridge, S Hayes and E Newbery, 1683.
- Scheele KW. Exam enchemicum calculi urinari. *Opuscula*. 1776;2:73.
- Fourcroy AF. Système des connaissances chimiques, et leurs applications aux phénomènes de la nature et de l'art. Paris: Baudoin, 1800.
- Garrad AB. The Nature and Treatment of Gout and Rheumatic Gout. London: Walton and Maberly, 1859.
- Fischer E. Untersuchungen in der Puringruppe. Berlin: Springer, 1907.
- McCarty DJ, Hollander JL. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann Intern Med*. 1961;54:452-60. DOI:10.7326/0003-4819-54-3-452
- Seegmiller JE, Howell RR, Malawista RE. Inflammatory reaction to sodium urate. Its possible relationship to genesis of acute gouty arthritis. *JAMA*. 1962;180(6):469-75. DOI:10.1001/jama.1962.03050190031006
- Marson P, Pasero G. Some historical remarks on microcrystalline arthritis (gout and chondrocalcinosis). *Reumatismo*. 2012;63(4):199-206. DOI:10.4081/reumatismo.2011.199
- Gardner MJ, Power C, Barker DJ, Padday R. The prevalence of gout in three English towns. *Int J Epidemiol*. 1982;11(1):71-5. DOI:10.1093/ije/11.1.71
- Hayward RA, Rathod T, Roddy E, et al. The association of gout with socioeconomic status in primary care: a cross-sectional observational study. *Rheumatology*. 2013;52(11):2004-8. DOI:10.1093/rheumatology/ket262
- Rieselbach RE, Sorensen LB, Shelp WD, Steele TH. Diminished renal urate secretion per nephron as a basis for primary gout. *Ann Intern Med*. 1970;73(3):359-66. DOI:10.7326/0003-4819-73-3-359
- Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649-62. DOI:10.1038/nrrheum.2015.91
- Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):991-9. DOI:10.1002/art.40807
- Perheentupa J, Raivio K. Fructose-induced hyperuricaemia. *Lancet*. 1967;2(7515):528-31. DOI:10.1016/s0140-6736(67)90494-1
- Keenan RT, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Etiology and Pathogenesis of Hyperuricemia and Gout. In: Firestein GS, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. Kelley & Firestein's textbook of rheumatology. Tenth ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017; p. 1608-9.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med*. 2012;125(7):679-87.e1. DOI:10.1016/j.amjmed.2011.09.033
- Lin KC, Lin HY, Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Rheumatol*. 2000;27(6):1501-5.
- Tin A, Marten J, Halperin Kuhns VL, et al. Target genes, variants, tissues and transcriptional pathways in flucencing human serum urate levels. *Nat Genet*. 2019;51(10):1459-74. DOI:10.1038/s41588-019-0504-x
- Yang Q, Guo CY, Cupples LA, et al. Genome-wide search for genes affecting serum uric acid levels: the Framingham Heart Study. *Metabolism*. 2005;54(11):1435-41. DOI:10.1016/j.metabol.2005.05.007
- Punzi L, Scanu A, Ramonda R, Oliviero F. Gout as autoinflammatory disease: new mechanisms for more appropriated treatment targets. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):66-71. DOI:10.1016/j.autrev.2012.07.024
- Muiesan ML, Agabiti-Rosei C, Paini A, Salvetti M. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update. *Eur Cardiol*. 2016;11(1):54-9. DOI:10.15420/ecr.2016:4:2
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
- Kippen I, Whitehouse MW, Klinenberg JR. Pharmacology of uricosuric drugs. *Ann Rheum Dis*. 1974;33(4):391-6. DOI:10.1136/ard.33.4.391
- Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, et al. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1273-82. DOI:10.3899/jrheum.080814
- Чикина М.Н., Елисеев М.С., Желябина О.В. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2020;14(2):97-103 [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya revmatologiya*. 2020;14(2):97-103 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2020-2-97-103
- Елисеев М.С., Желябина О.В., Мукагова М.В., Насонов Е.Л. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1β канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. *Современная ревматология*. 2015;9(2):16-22 [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, Nasonov EL. Clinical experience with the interleukin 1β blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used. *Sovremennaya revmatologiya*. 2015;9(2):16-22 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2015-2-16-22
- Schlesinger N, Lipsky PE. Pegloticase treatment of chronic refractory gout: Update on efficacy and safety. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(3S):S31-8. DOI:10.1016/j.semarthrit.2020.04.011

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.03.2022

