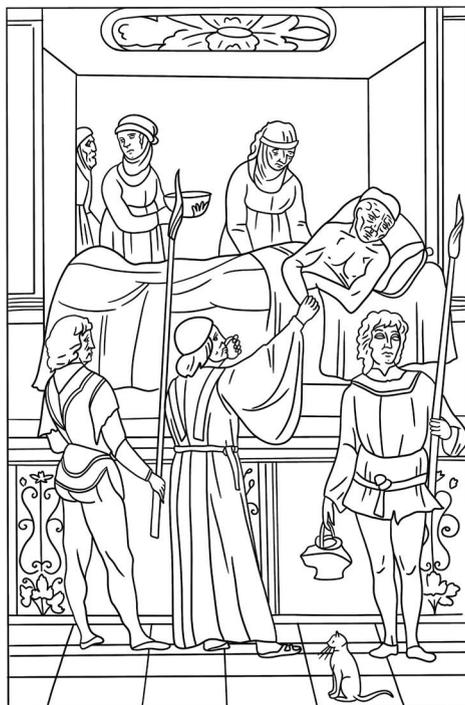


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)

ISSN 2309-5342 (ONLINE)

100
1923-2023



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 95

—
8.2023

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. 313)
a.antonova@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: 25.08.2023
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 11 000 экз.
Свободная цена

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

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 95

8.2023

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



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



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

Вопросы лечения

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

“**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.) includ-
ed in the List of Leading Peer-reviewed Scientific
Journals published in the Russian Federation in which
publishing the main results of dissertation research
for scientific degrees of Candidate of Sciences and
Doctor of Sciences is recommended.

Founder: Terapevt 92

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

**CONSILIUM
MEDICUM**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)
a.antonova@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 ad-
vertising 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 au-
thors 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 of-
fer agreement can be found on the website ter-arkhiv.ru.
Full or partial reproduction of materials published in the
Journal is allowed only with the written permission of
the publisher.

Catalogue “**Pressa Rossii**”
43069 for individual subscribers

Signed to print: 25.08.2023
Format 60×90 1/8. The total circulation
is 11 000 copies.
Free price

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

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 95

8.2023

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

Treatment issues

EDITORIAL BOARD

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

S.A. BOYTSOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)
I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
V.V. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, 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

И.В. Маев, Т.Е. Полунина

Лекарственные повреждения печени: диагноз исключения

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Е.Н. Ющук, Е.Г. Медведева, Д.А. Филоненко,

С.В. Иванова, Л.Г. Жукова, Д.А. Сапунова

Особенности динамики артериальной жесткости на фоне проведения химиотерапии рака молочной железы

А.А. Макарова, И.Н. Ручкина, Г.М. Дюкова, Н.В. Ромашкина, Л.Х. Индейкина, Д.А. Дегтерев, А.И. Парфенов

Новые возможности медикаментозной терапии в лечении синдрома раздраженного кишечника тяжелого течения

К.Р. Дудина, П.А. Белый, И.В. Маев, Е.А. Климова, С.А. Шутько, [О.О. Знойко, Н.Д. Ющук

Оценка индекса массы тела у больных хроническим гепатитом после эффективно проведенной противовирусной терапии

А.А. Гончаров, А.Н. Сасунова, В.И. Пилипенко, В.А. Исаков

Использование контролируемого параметра затухания ультразвукового сигнала для диагностики неалкогольной жировой болезни печени

Т.В. Шутеева

Роль структурно-модифицирующих препаратов в лечении боли в спине

Е.В. Тавлueva, О.А. Слюсарева, А.А. Панфилова, А.Э. Маркаров

Возможности улучшения прогноза течения COVID-19 для пациентов из групп риска

Г.Р. Бикбавова, О.М. Дранкина, М.А. Ливзан, Н.С. Лисютенко, А.Е. Романюк

Факторы кардиоваскулярного риска у больных язвенным колитом

О.В. Цыганкова, Н.Е. Евдокимова, О.В. Тимощенко, Л.Д. Латынцева

Влияние лекарственного растительного препарата на частоту обострений цистита и метаболические параметры у пациенток с диабетом 2-го типа, принимающих глифлозины

О.В. Крапивная

Сравнение эффективности оригинального рабепразола и воспроизведенных препаратов (дженериков) в монотерапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Г.С. Ивченко, Н.Н. Лобжанидзе, Д.С. Русина, Е.В. Денисова, А.А. Ивченко

Течение постковидного синдрома легкой степени тяжести у молодых пациентов

О.И. Соловьева, А.С. Некрасова, Ю.Г. Топалова, В.А. Пономаренко, Д.Б. Цурицумия, И.Г. Ильяшевич

Пролонгированное назначение пробиотиков при синдроме раздраженного кишечника: осознанная необходимость

EDITORIAL ARTICLE

611 Igor V. Maev, Tatiana E. Polunina

Drug-induced liver injury: diagnosis of exclusion

ORIGINAL ARTICLES

621 Elena N. Yushchuk, Elizaveta G. Medvedeva,

Daria A. Filonenko, Svetlana V. Ivanova,

Liudmila G. Zhukova, Daria A. Sapunova

Particularities of arterial stiffness dynamics on the background of breast cancer chemotherapy

627 Alina A. Makarova, Irina N. Ruchkina, Galina M. Diukova, Nataliy V. Romashkina, Lilia Kh. Indejkina, Daniil A. Degterev, Asfold I. Parfenov

Drug therapy's new options in the treatment of the severe irritable bowel syndrome

634 Kristina R. Dudina, Petr A. Belyy, Igor V. Maev,

Elena A. Klimova, Svetlana A. Shutko, [Olga O. Znoyko,

Nikolay D. Yuschuk

Assessment of body mass index in patients with chronic hepatitis C who received an effective antiviral therapy

641 Alexey A. Goncharov, Armida N. Sasunova,

Vladimir I. Pilipenko, Vasily A. Isakov

Use of a controlled attenuation parameter for the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease

648 Tatiana V. Shuteeva

The role of structure-modifying agents in the treatment of back pain

652 Evgeniya V. Tavluueva, Olga A. Slyusareva,

Anna A. Panfilova, Arnold E. Markarov

Opportunities to improve the prognosis of the course of COVID-19 for at-risk patients

658 Galiya R. Bichavova, Oksana M. Drapkina,

Maria A. Livzan, Natalia S. Lisyutenko, Alisa E. Romanyuk

Cardiovascular risk factors in patients with ulcerative colitis

664 Oksana V. Tsygankova, Natalia E. Evdokimova,

Olga V. Timoshchenko, Lydmila D. Latyntseva

The effect of a medicinal plant preparation on the frequency of episodes of exacerbation of recurrent cystitis and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus taking glyphosins

670 Oksana V. Krapivnaia

Comparison of the effectiveness of rabeprazole original and generic products in the monotherapy of gastroesophageal reflux disease

674 Gleb S. Ivchenko, Natela N. Lobzhanidze, Daria S. Rusina,

Evgeniya V. Denisova, Anna A. Ivchenko

Mild post-COVID syndrome in young patients

679 Olga I. Solovyeva, Anna S. Nekrasova, Iulia G. Topalova,

Viktoriia A. Ponomarenko, Daredzhan B. Tsurtsumiia,

Inna G. Piyashevich

Long-term probiotic administration for irritable bowel syndrome: a legal need

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

И.Е. Хатков, Е.Г. Порошина, О.И. Соловьева, Т.П. Токарева, С.Л. Воробьев, Н.В. Бакулина
 Диагностика и лечение интрадуктальной папиллярной муцинозной опухоли поджелудочной железы

В.В. Салухов, Я.Р. Лопатин, А.А. Минаков, А.Б. Богомолов, Е.О. Салосина
 Острый некалькулезный холецистит у пациента молодого возраста на фоне COVID-19: клинический случай

ОБЗОРЫ

Э.Х. Анаев
 Эозинофильная хроническая обструктивная болезнь легких

В.И. Пилипенко, И.Б. Перова, А.А. Кочеткова, В.А. Исаков
 Перспективы обогащения продуктов пищевыми волокнами для лечения и профилактики болезней органов пищеварения

Е.Л. Головина, О.Е. Ваизова, М.В. Мелешко, Ю.Г. Самойлова, Д.В. Подчиненова, А.А. Борозинец, М.В. Матвеева, Д.А. Кудлай
 Клиническая эффективность и фармакокинетика глифлозинов с точки зрения индивидуальных генетических особенностей

В.Н. Шишкова
 Тревога у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: современные стратегии выявления и возможности терапии

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, А.В. Заборовский, Е.Г. Лобанова
 Реалии и перспективы применения прокинетики акотиамида в гастроэнтерологии

КОНСЕНСУС

С.Н. Авдеев, В.П. Чуланов, Е.И. Алексеева, О.А. Алешина, А.В. Березников, О.Н. Котенко, А.М. Лиля, З.Ю. Мutowина, Е.Н. Паровичникова, Д.С. Фомина, Н.Ф. Фролова, А.О. Шевченко
 Бремя COVID-19 в гетерогенной популяции иммунокомпрометированных пациентов – реалии постпандемии

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

В.И. Бородулин, П.А. Воробьев, К.А. Пашков, Е.Н. Банзелюк, А.Р. Луценко, А.В. Тополянский
 Московские научные терапевтические школы во второй половине XIX – начале XX столетий: сравнительная характеристика

CASE REPORTS

686 Igor E. Khatkov, Elena G. Poroshina, Olga I. Solovyeva, Tatyana P. Tokareva, Sergey L. Vorobyev, Natalia V. Bakulina
 Diagnostics and treatment of intraductal papillary mucinous pancreas neoplasm

692 Vladimir V. Salukhov, Yaroslav R. Lopatin, Alexey A. Minakov, Alexey B. Bogomolov, Ekaterina O. Salosina
 Acute non-calculous cholecystitis in a young aged patient with COVID-19: case report

REVIEWS

696 Eldar Kh. Anaev
 Eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease

701 Vladimir I. Pilipenko, Irina B. Perova, Alla A. Kochetkova, Vasily A. Isakov
 Prospects of dietary fibers food fortification for the treatment and prevention of gastrointestinal diseases

706 Evgenya L. Golovina, Olga E. Vaizova, Marina V. Meleshko, Iuliia G. Samoilova, Daria V. Podchinenova, Anastasiia A. Borozinets, Mariia V. Matveeva, Dmitry A. Kudlay
 Clinical effectiveness and pharmacokinetics of gliflozin from the point of view of individual genetic characteristics

710 Veronika N. Shishkova
 Anxiety in subjects with cardiovascular disease: Current diagnostic strategies and therapeutic options

716 Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev, Andrew V. Zaborovsky, Elena G. Lobanova
 Current status and prospects of using the prokinetic acotiamide in gastroenterology

CONSENSUS

722 Sergey N. Avdeev, Vladimir P. Chulanov, Ekaterina I. Alexeeva, Olga A. Aleshina, Aleksey V. Bereznikov, Oleg N. Kotenko, Aleksander M. Lila, Zinaida Yu. Mutovina, Elena N. Parovichnikova, Daria S. Fomina, Nadiya F. Frolova, Aleksey O. Shevchenko
 The burden of COVID-19 in a heterogeneous population of immunocompromised patients – realities of the postpandemic

HISTORY OF MEDICINE

730 Vladimir I. Borodulin, Pavel A. Vorobiev, Konstantin A. Pashkov, Egor N. Banzelyuk, Alfiya R. Lutsenko, Aleksey V. Topolyanskiy
 Moscow scientific schools on the field of internal medicine in the second half of the XIX – early XX centuries: comparative characteristics

Лекарственные повреждения печени: диагноз исключения

И.В. Маев, Т.Е. Полунина[✉]

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

Аннотация

Лекарственное повреждение печени (ЛПП) остается проблемой в клинической практике и до сих пор является диагнозом исключения. Несмотря на низкую частоту заболеваемости среди населения в целом, ЛПП является причиной большинства случаев острой печеночной недостаточности, с летальностью до 50%. При наличии большого количества сообщений в медицинских источниках о механизмах ЛПП не установлено четкой причинно-следственной связи между ними, лекарствами и факторами риска. Современная клиническая практика основана на сочетании тщательного изучения анамнеза факторов риска, времени приема лекарственных препаратов и биологически активных добавок, на анализе лабораторно-инструментальных исследований. Это подтверждается международными критериями метода оценки причинно-следственных связей при ЛПП Rousell Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM), который считается одним из основных диагностических алгоритмов при ЛПП. Статья посвящена современной классификации ЛПП, факторам риска, алгоритмам диагностики, причинно-следственным связям, клинической оценке, перспективным биомаркерам функции печени и специфическому лечению.

Ключевые слова: лекарственное повреждение печени, острый гепатит, острая печеночная недостаточность, алгоритмы диагностики, RUCAM, биомаркеры, специфическое лечение

Для цитирования: Маев И.В., Полунина Т.Е. Лекарственные повреждения печени: диагноз исключения. Терапевтический архив. 2023;95(8):611–620. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202329

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

EDITORIAL ARTICLE

Drug-induced liver injury: diagnosis of exclusion

Igor V. Maev, Tatiana E. Polunina[✉]

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

Abstract

Drug-induced liver injury (DILI) is a relevant issue in clinical practice and is still a diagnosis of exclusion. Despite the low incidence in the general population, DILI is the cause of most cases of acute hepatic injury and has a mortality rate of up to 50%. Despite many reports in the medical literature about the DILI mechanisms, a clear causal relationship between them, drugs, and risk factors has not been established. Current clinical practice is based on a combination of a thorough study of a history of risk factors, the timing of drug and dietary supplements' administration, and the analysis of laboratory and instrumental tests. It aligns with the international criteria of the Rousell Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM), which is considered one of the main diagnostic algorithms for DILI. The article addresses current DILI classification, risk factors, diagnostic algorithms, causalities, clinical evaluation, promising liver function biomarkers, and specific treatment.

Keywords: drug-induced liver injury, acute hepatitis, acute liver failure, diagnostic algorithms, RUCAM, biomarkers, specific treatment

For citation: Maev IV, Polunina TE. Drug-induced liver injury: diagnosis of exclusion. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(8):611–620. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202329

Лекарственные повреждения печени (ЛПП) – это тип побочных реакций на лекарства, который относится к множеству связанных состояний печени, возникающих в результате воздействия лекарственных средств (ЛС) с гепатотоксическим действием. Кроме того, другие химические вещества, биологически активные добавки (БАД), растительные токсины или микотоксины, биоциды также могут вызывать повреждения, аналогичные ЛПП, которые являются редкой, но серьезной причиной заболевания печени. Недавно выявленные причины ЛПП дополнены ЛС против COVID и ингибиторами иммунных янус-киназ, а также БАД с куркумой и экстрактом зеленого чая. ЛПП в значительной степени являются клиническим диагнозом исключения, который требует оценки более распространенных причин поражения печени и совместимой временной связи с подозреваемым ЛС.

Современный клинический подход в оценке причин ЛПП использует инструмент полуавтоматического обновленного электронного метода оценки причинно-следственной связи (Rousell Uclaf Causality Assessment Method – RUCAM). В основе диагностических алгоритмов лежит принцип последовательного исключения других заболеваний печени. После отмены предполагаемого препарата «виновника» более чем у 85% пациентов полностью восстанавливаются лабораторные показатели функции печени, а у 10–15% остаются аномальными в течение 6 мес наблюдения. Отдельным пациентам при повышении показателя международного нормализованного отношения (МНО), изменениях психического статуса с энцефалопатией, умеренной или тяжелой реакции на ЛС с эозинофилией и аутоиммунными признаками при биопсии печени

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Полунина Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. Тел.: +7(916)924-32-17; e-mail: polunina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2182-8379

[✉]Tatiana E. Polunina. E-mail: polunina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2182-8379

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

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

рекомендован краткосрочный курс кортикостероидов для коррекции ЛПП. Тем не менее необходимы проспективные исследования для определения таких групп пациентов, а также для подбора эффективной дозы и продолжительности использования стероидов.

LiverTox – это всеобъемлющий, свободно доступный веб-сайт с важной информацией о профиле гепатотоксичности одобренных ЛС и БАД. Продолжающиеся исследования по изучению генетической предрасположенности к ЛПП, влияния медикаментозного лечения на экспрессию генов и на количество белков и активных метаболитов приведут к дополнительному пониманию патогенеза, выбору оптимальных диагностических и прогностических биомаркеров и повысят эффективность лечения [1]. Ацетаминофен вызывает прямое гепатотоксическое повреждение печени и является наиболее распространенной причиной ЛПП. Клиническая картина повреждения относительно легко распознается [2], поэтому основное внимание в статье уделено более широкому спектру идиосинкротических ЛПП (ИЛПП), которые труднее диагностировать и лечить.

Актуальность проблемы

ЛПП представляют собой особую причину заболевания печени, поскольку более 1000 препаратов являются потенциально гепатотоксичными, а их клиническое течение может имитировать все формы острого и хронического заболевания печени. В клинической практике повреждение печени распознается по аномальным биохимическим показателям, с сопутствующими клиническими симптомами или без них. Ключевым является использование критериев биохимических тестов, которые повышают специфичность оценки причинно-следственной связи гепатотоксичности и исключают ложноположительные результаты [3]. Это способствует раннему выявлению, прогнозированию и стратификации риска предполагаемых случаев ЛПП.

Для выявления повреждения печени в обновленном методе RUCAM используются такие значения биохимических показателей, как аланинаминотрансфераза (АЛТ) в 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН) и/или щелочная фосфатаза (ЩФ) в 2 раза выше ВГН [4]. Традиционно повышенные значения биохимических тестов функции печени или любое их повышение в сочетании с признаками дисфункции печени, такими как превышение МНО или проявления энцефалопатии, являются клинически значимыми и заслуживают пристального внимания практического врача.

Эпидемиология

Общеизвестно, что ЛПП, связанные с ацетаминофеном, остаются одной из основных причин повреждения печени во всем мире [5, 6]. Учитывая проблемы с выявлением и документированием ЛПП, их точную частоту трудно установить. Известная ежегодная частота выявления в европейских популяционных исследованиях колеблется от 2,3 до 19,1 на 100 тыс. [7, 8]. Самая высокая частота ЛПП, связанных с ацетаминофеном, зарегистрирована на уровне 19,1 на 100 тыс. в год, с устойчивым увеличением стандартизированных по возрасту ЛПП в исландском исследовании [8]. Однако нужно обратить внимание на то, что большинство зарегистрированных случаев вызвано безрецептурными препаратами и БАД [7]. В популяционном исследовании в США обнаружено, что ежегодная частота ЛПП составляет примерно 3 на 100 тыс. жителей [9].

В России ЛПП выявляют у 2–5% госпитализированных. В этиологическом плане они связаны с приемом противотуберкулезных, антибактериальных, гормональных

средств, гипотензивных и антиаритмических, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), цитостатиков [10–13]. Во фтизиатрической практике их частота – от 15 до 20% [14].

В последнее время растет количество повреждений печени в результате употребления БАД. Во многих развитых странах продукция БАД становится все более популярной. Доля населения, которая использовала комPLEMENTарную и альтернативную медицину хотя бы 1 раз, составляет 48% в Австралии, 70% в Канаде, 42% в США, 38% в Бельгии и 75% во Франции. Дополнительные лекарства в повседневной практике используют 84% японских врачей [15].

Среди повреждений печени, связанных с БАД, самая высокая распространенность наблюдается в азиатских странах, где их широко используют (73% в Корее, 71% в Сингапуре и 40% в Китае). Чаще всего это БАД, содержащие экстракт зеленого чая, витамин А, продукты Herbalife, анаболические андрогенные стероиды, линолевую кислоту, эфедру и гарцинию камбоджийскую [16, 17].

Классификация

ЛПП традиционно подразделяют на повреждения, вызванные прямым (ПЛПП) или опосредованным (ИЛПП) воздействием ЛС или их метаболитов на печень [2, 17–19]. ПЛПП обычно зависят от дозы и возникают в течение нескольких часов или дней после начала приема гепатотоксичных препаратов. Лекарства, вызывающие ПЛПП, часто являются липофильными, обеспечивая свободный доступ через липидный слой гепатоцитов. В печени они модифицируются в реактивные метаболиты (РМ), которые вызывают окислительный стресс и активируют клеточные сигнальные пути, вызывая митохондриальную дисфункцию и нарушения гомеостаза желчных кислот [17]. На долю ацетаминофена в Европе и Северной Америке приходится более 1/2 случаев ПЛПП, прогрессирующих до острой печеночной недостаточности (ОПН). Другие препараты включают амиодарон, вальпроевую кислоту и статины (рис. 1) [2, 20, 21].

ИЛПП обычно имеют непредсказуемое течение с латентностью от 1 нед до нескольких месяцев. Хотя это редкие явления, они составляют 10–15% случаев ОПН в США [22]. Исторически ИЛПП считались дозозависимыми. Однако в последнее десятилетие исследования показали связь ИЛПП с препаратами в суточной дозе более 50 мг [7]. Патогенез ИЛПП может быть связан либо с путем метаболизма ЛС, либо с активацией иммунной системы. С помощью метода RUCAM можно определить «виновный» в повреждении печени препарат, однако непредсказуемость и редкость ИЛПП, а также отсутствие специфических диагностических биомаркеров затрудняют клиническое распознавание. Тяжесть может варьироваться от спонтанного выздоровления после отмены препарата до ОПН и трансплантации печени. Предполагается, что адаптивная иммунная система и человеческий лейкоцитарный антиген (Human Leukocyte Antigens – HLA) играют решающую роль в патогенезе ИЛПП у генетически предрасположенных людей [23].

Совсем недавно предложена третья, «непрямая», категория ЛПП [21], которая отражает непреднамеренное повреждение, связанное с известным действием ЛС. Применяемое ЛС может усугубить ранее существовавшее хроническое заболевание, такое как жировая инфильтрация (стеатоз, стеатогепатит), или спровоцировать обострение основного воспалительного заболевания. В эту категорию также входят повреждения печени, связанные с некоторыми видами иммунотерапии, реактивация вирусной инфек-



Рис. 1. Классификация ЛПП с наиболее характерными гепатотоксичными препаратами.

Примечание. ФНО – фактор некроза опухоли, ИЛПП – ингибиторы протонной помпы.

Fig. 1. Classification of drug-induced liver injury with the most typical hepatotoxic drugs.

ции гепатита В и С под воздействием некоторых иммуномодулирующих или иммуносупрессивных агентов [21].

В зависимости от профиля нарушения ферментов печени в каждом отдельном случае ИЛПП подразделяют на гепатоцеллюлярные, холестатические или смешанные [24, 25]. Их можно дополнительно разделить на иммуноопосредованные (аллергические) и неиммуноопосредованные. Первые обычно проявляются в течение 1–6 нед после приема препарата и характеризуются лихорадкой, сыпью, эозинофилией, наличием аутоантител (антинуклеарных и к гладкой мускулатуре) и в тяжелых случаях – синдромом Стивенса–Джонсона [26]. Миноциклин и нитрофурантоин вызывают лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит (АИГ), что подтверждено с помощью RUCAM [27]. Неиммуноопосредованное ИЛПП не проявляет ни одного из вышеупомянутых признаков с отсроченным началом клинических проявлений.

Неблагоприятные исходы варьируются в зависимости от характера ИЛПП. Смешанное поражение имеет наиболее благоприятный прогноз, при этом ОПН является редким явлением. Пациенты с гепатоцеллюлярным повреждением в сочетании с желтухой имеют неблагоприятный прогноз с летальностью 10% [28]. Определение гепатоцеллюлярного ЛПП дополнительно уточнено для пациентов с отношением АЛТ/ЩФ 5 и выше, в то время как холестатические и смешанные поражения определяются АЛТ/ЩФ 2 и меньше и 2–5 соответственно [17]. Помимо ПЛПП и ИЛПП описаны такие формы, как стеатогепатит, неопластические (индуцированные анаболическими стероидами, узелковая регенеративная гиперплазия) и васкулярные (азатиоприн-индуцированный синдром печеночной синусоидальной обструкции) повреждения [26].

Гепатотоксичность, механизм действия

Прямая гепатотоксичность возникает на фоне известного гепатотоксичного агента в ЛС, что приводит к гибели клеток путем некроза или апоптоза. Однако механизм ИЛПП сложный, в нем участвуют лекарство, его метаболиты и иммунная система человека (рис. 2). Большинство препаратов,

вызывающих ЛПП, липофильные, метаболизируются в печени. Они подвергаются реакции I фазы, опосредованной системой цитохрома P450 в печени. Генерация промежуточных биоактивных метаболитов или РМ является важным этапом, ведущим к ПЛПП, и к ИЛПП [7, 17]. Эти токсичные промежуточные продукты обычно инактивируются в процессе реакций II фазы, таких как конъюгация глутатиона или сульфатная конъюгация сульфотрансферазами.

Если пути конъюгации перегружены избыточной продукцией токсичных реактивных метаболитов или вызваны истощением факторов конъюгации, возникает ковалентное связывание РМ с митохондриальными белками. Это приводит к продукции активных форм кислорода и истощению аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), вызывая дисфункцию клеточных органелл из-за активации сигнальных путей стресс-киназы и нарушения проницаемости пор мембраны гепатоцита. Результатом является дисфункция гепатоцитов, некроз и/или апоптоз [17, 29].

Иммуноопосредованное повреждение является важным механизмом ИЛПП. Врожденная и адаптивная иммунные системы играют жизненно важную роль. На протяжении многих лет выдвигались гипотезы механизма иммуноопосредованного ЛПП. В соответствии с гаптеновой гипотезой РМ необратимо связываются с клеточными белками, с образованием неоантигенов, гаптенов, которые затем представляются молекулам главного комплекса гистосовместимости на антигенпрезентирующих клетках, вызывая иммунный ответ гепатоцитов путем повышения титра Т- и В-лимфоцитов клеток-киллеров.

В некоторых случаях гаптены могут индуцировать выработку аутоантител, повреждающих ферменты цитохрома P450, что приводит к повреждению и гибели клеток, как в случае поражения печени, связанного с галотаном. Концепция фармакологического взаимодействия предполагает, что лекарство или его метаболит могут напрямую связываться с молекулой HLA, вызывая повреждение, опосредованное Т-клетками, особенно у генетически предрасположенных лиц [30].

Печень обладает способностью к иммунной толерантности. Это необходимая адаптация, служащая барьером для дисфункции гепатоцитов и повреждения от воспалительного состояния, которое развивается в ответ на постоянное воздействие антигенов. Такое состояние достигается за счет индукции периферической иммунной толерантности к поступающим антигенам [7, 31]. Адаптивный иммунный ответ может усиливаться в условиях сублетального стресса от гаптена. Ассоциации HLA указывают на такую роль при ИЛПП, а у генетически предрасположенных лиц может возникнуть явное повреждение печени в результате

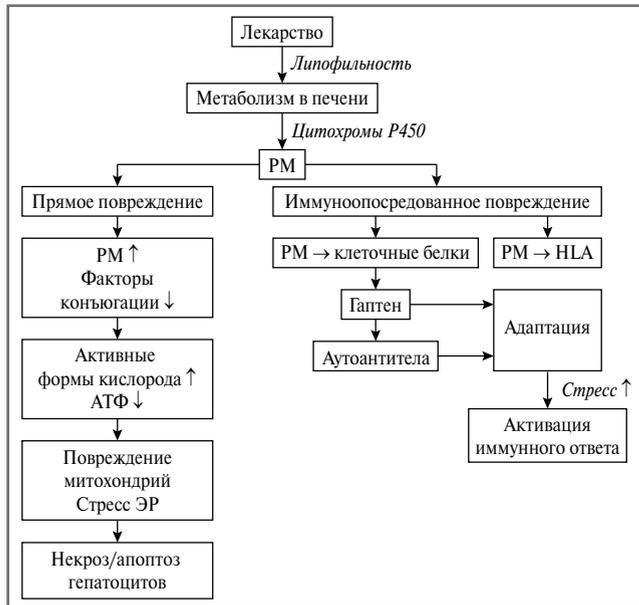


Рис. 2. Механизм ПЛПП и иммуноопосредованного ЛПП. Адаптировано из [7].

Fig. 2. The mechanism of injury due to the direct action of drugs or their metabolites on the liver and immune-mediated drug-induced liver injury. Adapted from [7].

«дефектной адаптации» [7]. Возможно, это сложное взаимодействие между иммунными и неиммунными путями ответственно за непредсказуемость ИЛПП. На рис. 2 представлен механизм ПЛПП и иммуноопосредованного ЛПП.

Факторы, влияющие на лекарственную гепатотоксичность

Существуют факторы, повышающие восприимчивость человека к потенциально гепатотоксичному ЛС (рис. 3). Пожилой возраст, пол, факторы образа жизни, ожирение, статус питания, генетический фон, доза и продолжительность приема лекарств могут влиять на риск гепатотоксических реакций, опосредованных ЛС. Токсические лекарственные реакции более вероятны при сопутствующих заболеваниях, таких как ВИЧ, хронические вирусные гепатиты В и С, ревматоидный артрит, системная красная волчанка. Состав препарата, дозировка и лекарственное взаимодействие также могут быть причиной повышенного риска лекарственной гепатотоксичности. Например, некоторые препараты с нитроароматическим фрагментом или взаимодействующие с ядерными рецепторами, такие как фенobarбитал, могут вызывать органоселективную токсичность или усиливать токсичность других препаратов [32].

Постановка диагноза

За последние десятилетия были предприняты значительные усилия по поиску возможностей улучшения диагностики ЛПП у пациентов с аномальными печеночными тестами для терапии ЛС. Однако, учитывая схожесть проявлений ЛПП как при острых, так и при хронических заболеваниях печени, ЛПП до сих пор остаются диагнозом исключения. Получение подробного анамнеза и определение картины повреждения печени являются ключевыми этапами диагностики. В дополнение к демографическим данным пациента жизненно важно получить полную историю приема лекарств и БАД, учитывая вероятность длительных латентных периодов. Это может выявить важную информацию для установления временной связи между воздействием ЛС и развитием признаков/симптомов заболевания печени.



Рис. 3. Диагностика ЛПП.

Примечание. $R = [АЛТ / (ВГН АЛТ) : ЩФ / (ВГН ЩФ)]$; HAV – вирус гепатита А; Ig – иммуноглобулин G, M; HBsAg – поверхностный антиген гепатита В; HCV – вирус гепатита С; HEV – вирус гепатита Е; HSV – вирус простого герпеса; EBV – вирус Эпштейна–Барр; ЦМВ – цитомегаловирус; МРТ – магнитно-резонансная томография; АНА – антинуклеарные антитела; АМА – антимитохондриальные антитела; АГМ – антитела к гладкой мускулатуре; ЛДГ – лактатдегидрогеназа, АФП – альфа-фетопротеин; КТ – компьютерная томография.

Fig. 3. Diagnosis of drug-induced liver injury.

Таблица 1. Шкалы оценки причинно-следственной связи для ЛПП [7]**Table 1. Causality scales for drug-induced liver injury [7]**

Шкала	Описание	Комментарии
CIOMS-RUCAM (CIOMS – Council for the International Organization of Medical Sciences – Совет Международной организации медицинских наук)	Создана в 1989 г., RUCAM опубликован в 1993 г. Баллы присваиваются каждой ключевой функции, которые включают хронологию, факторы риска, сопутствующее употребление лекарств, другую этиологию, гепатотоксический потенциал препарата и реакцию на повторное введение. Общий балл отражает вероятность причинно-следственной связи. Выделяет 5 степеней вероятности: определенную, весьма вероятную, вероятную, возможную, маловероятную	Чувствительность – 86%, специфичность – 89%. Низкая достоверность; внутриэкспертная и межэкспертная достоверность – 0,54 и 0,45 соответственно. Совпадение между шкалой и мнением экспертов – 84%. Оценка присваивается только при «положительном повторном вызове». Лекарствам, присутствующим на рынке более 5 лет и не имеющим документально подтвержденного потенциала гепатотоксичности, присваиваются более низкие баллы. Плохая эффективность для препарата с длительным латентным периодом
M&V (Maria & Victorino System of Causality Assessment in Drug Induced Liver Injury – система оценки причинно-следственных связей Марии и Викторино при медикаментозном повреждении печени)	Разработана в 1997 г. Упомянута как шкала CDS (клинико-диагностическая шкала) или M&V. Актуальность подтверждена с использованием реальных и имитированных случаев и сопоставлена с классификацией трех внешних экспертов. Выделяет 5 степеней вероятности: определенную, весьма вероятную, вероятную, возможную, маловероятную	Ограниченный доступ и отсутствие стандартизации ограничивают использование. Превосходит CIOMS и M&V.
JDDW (Digestive Disease Week – неделя заболеваний пищеварительной системы в Японии)	Предложена в Японии. Выведена по шкале CIOMS. Оценивает модификации хронологических критериев, сопутствующее употребление лекарств и внепеченочные проявления. Использует тест стимуляции лимфоцитов лекарственными препаратами <i>in vitro</i> . Выделяет 3 степени вероятности: определенную, вероятную и маловероятную	

Спектр клинических проявлений ЛПП широк: от бессимптомного повышения активности печеночных ферментов до неспецифических симптомов, характеризующихся недомоганием, болями в животе и тошнотой, желтухой, зудом и энцефалопатией. Установление временной шкалы появления симптомов относительно воздействия препарата может быть полезным, поскольку характер поражения может меняться в ходе эволюции ЛПП. В дифференциальной диагностике R-коэффициент помогает выбрать наиболее информативные тесты. На **рис. 3** показан пошаговый подход.

Оценка причинно-следственной связи

Осведомленность о гепатотоксическом действии ЛС и связанном с ним фенотипическом образце полезна при постановке диагноза ЛПП. База LiverTox¹ дает всестороннюю характеристику известных лекарств и БАД, описывая типичные схемы их применения и побочные действия. На данный момент разработан ряд методов оценки причинно-следственной связи, специфичных для ЛПП (общие шкалы, алгоритмы и мнения экспертов). Оценка в первую очередь зависит от уровня значимости каждого критерия. Валидность метода может варьироваться в результате различий приоритетов параметров. В **табл. 1** описаны три такие шкалы. Однако все еще отсутствует тест «золотого стандарта» для определения ЛПП. Существует также различная достоверность и воспроизводимость между наблю-

дателями. Следовательно, эти шкалы не в полной мере заменяют клиническую оценку врача.

Шкалы ЛПП обычно структурированы для категоризации вероятности ЛПП. Они описывают ее на основе процентной вероятности диагноза: определенная (больше 95%), весьма вероятная (75–95%), вероятная (50–74%), возможная (25–49%) или маловероятная (меньше 25%). RUCAM присваивает баллы клиническим, биохимическим, серологическим и рентгенологическим признакам поражения печени, которые дают общую оценку вероятности того, что повреждение печени вызвано конкретным ЛС. Однако, по мнению экспертов, в настоящее время системы оценки, включающие RUCAM, не должны использоваться в качестве единственного изолированного диагностического инструмента. Причиной является их недостаточная надежность при экспертном тестировании и отсутствие надежной валидации, но клиницисты могут их использовать в качестве диагностической основы для исключения конкурирующих этиологий при оценке состояния пациента с подозрением на ЛПП [2, 4].

Биопсия печени

Как правило, биопсия не требуется для постановки диагноза ЛПП. Тем не менее она может оказаться полезной для исключения другой этиологии повреждения печени и оценки степени воспаления и некроза. Отсутствие компенсации повреждения при лечении служит веским основанием для биопсии.

¹LiverTox Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852>. Accessed: 20.06.2023.

Таблица 2. Перспективные биомаркеры функции печени, исследованные IMI SAFE-T, C-Path PSTC и DILIN
Table 2. Promising liver function biomarkers investigated by IMI SAFE-T, C-Path PSTC and DILIN

Маркер	Локализация и описание	Применение и предлагаемый контекст использования
Общий цитокератин 18 (CK18)*	Эпителиальные клетки; полноразмерный белок высвобождается из некротических клеток. Значительно повышен при передозировке ацетаминофена (парацетамола), когда требуется трансплантация печени	Оценка механизма повреждения (некроз гепатоцитов), ранняя диагностика, риск прогрессирования
Расщепленный каспазами цитокератин 18 (сСК18)	Эпителиальные клетки; высвобождается из апоптотических клеток и помогает определить тип цитотоксичности. Прогнозирует тяжесть заболевания при неалкогольном стеатогепатите и гепатите С	Оценка механизма повреждения (апоптоз гепатоцитов). Ранняя диагностика
miR122	Гепатоцит-специфический. Ранний маркер гепатоцеллюлярного повреждения. Сообщается как чувствительный маркер ЛПП во многих клинических исследованиях [15]. Высокая вариабельность у здоровых людей	Оценка механизма повреждения (некроз гепатоцитов), ранняя диагностика
HMGB1*	Выявляется практически во всех тканях. Маркер острого повреждения печени	Оценка механизма повреждения (некроз гепатоцитов), ранняя диагностика
Глутаматдегидрогеназа**	Митохондриальный матрикс; преимущественно в центролобулярной области печени; низкий уровень в почках и головном мозге. Чувствительный биомаркер гепатоцеллюлярного повреждения; повышен у людей с ишемией печени или гепатитом; коррелирует с активностью АЛТ при широком спектре клинически продемонстрированных поражений, включая вызванное ацетаминофеном, и позволяет выявить умеренный некроз гепатоцитов из-за гепарина. Маркер митохондриального или клеточного повреждения в многочисленных клинических исследованиях ЛПП и ОПН	Оценка механизма повреждения (некроз гепатоцитов, митохондриальное повреждение). Ранняя диагностика. Исключение внепеченочных источников повышения АЛТ
Сорбитолдигидрогеназа	Несколько типов тканей и клеток, включая печень. Чувствительный ферментативный сывороточный маркер гепатотоксичности, усиливающийся при гепатоцеллюлярном повреждении у доклинических видов. Показано, что он повышен у людей с различными заболеваниями печени и обнаруживает легкий некроз гепатоцитов из-за гепарина	Оценка механизма повреждения (некроз гепатоцитов)
Рецептор макрофагального колониестимулирующего фактора 1 (M-CSFR1)*	Цитокиновый рецептор на макрофагах/моноцитах. Данные исследования открытия биомаркеров ксимелагатрана предполагают, что M-CSFR1 выделяется из макрофагов при ЛПП. Его уровни в сыворотке/плазме могут иметь значение как прогностический маркер заболевания, связанного с воспалением	Оценка механизма повреждения (некроз гепатоцитов). Риск прогрессирования
Остеопонтин*	Несколько типов тканей и клеток, включая печень. Повышенные уровни в сыворотке обнаруживаются при тяжелом поражении печени. Связан с плохим прогнозом по сравнению с пациентами с острым гепатитом и контрольной группой, с активацией воспалительных клеток и регенерацией печени за счет активации ее стволовых клеток	Риск прогрессирования

*Поддерживается FDA США; **поддерживается European Medicines Agency.

Новые биомаркеры повреждения печени

В последнее время для диагностической и прогностической оценки ЛПП проводят исследования по использованию новых биомаркеров, таких как метаболические ферменты, микро-РНК и клеточные белки. В **табл. 2** представлен обзор перспективных биомаркеров для оценки повреждения печени, предложенных европейскими исследователями из IMI SAFE-T, американскими из C-PATH PSTC и DILIN.

Белок 1, связывающий жирные кислоты (FABP-1), содержится в большом количестве в печени и участвует в ме-

таболизме, хранении и транспорте жирных кислот. Уровень FABP-1 повышается на ранних стадиях медикаментозного поражения печени по сравнению с уровнем АЛТ. После лечения уровень FABP-1 снижается до исходного значения, в то время как повышение уровня АЛТ сохраняется. Кроме того, обнаружено, что повышенный уровень FABP-1 связан с более неблагоприятными исходами при гепатотоксичности парацетамола. Однако уровни FABP-1 также изменяются при других заболеваниях, таких как рак, диабет и нарушения обмена веществ. В связи с этим необходимо в дальнейшем изучить его фармакокинетику и вариации в

Таблица 3. Гепатотоксичность ингибиторов ИКТ, классификация и лечение**Table 3. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: classification and treatment**

Параметр	1-й	2-й	3-й	4-й
АЛТ, АСТ (выше ВГН)	1–3	4–5	6–20	Больше 20
Билирубин (выше ВГН)	1–1,5	1,6–3	4–10	Больше 10
Заболевание печени/декомпенсация	–	–	X	X
Лечение ингибиторами ИКТ	Продолжать	Отсрочить введение	Прекратить	Прекратить
Лабораторный мониторинг	2 раза в неделю	2 раза в неделю	Повседневный	Повседневный
Лечение ЛПП	–	Преднизолон	Метилпреднизолон внутривенно	Метилпреднизолон внутривенно

зависимости от заболевания, чтобы определить чувствительность и специфичность при выявлении ЛПП.

Из-за отсутствия чувствительных молекулярных маркеров для диагностирования или прогнозирования ЛПП исследователи уделили много внимания маркерам острого повреждения печени – белку HMGB1 и микроРНК-122 (miR122) – в качестве возможных диагностических биомаркеров для случаев ЛПП. Однако результаты подверглись тщательной проверке, и позже их отозвали ввиду отсутствия надежности.

Разработка инновационных методов правильной идентификации информативных и надежных биомаркеров повреждения печени для их применения в клинической практике продолжается. Идеальный биомаркер должен быть чувствительным, чтобы обнаруживать раннее повреждение печени, и специфичным, чтобы не реагировать на другие сопутствующие заболевания. До тех пор, пока конкретные биомаркеры не будут доступны в клинической практике, для ранней диагностики и лечения ЛПП рекомендуется экспертная оценка в каждом конкретном случае, с использованием комбинации результатов лабораторных и инструментальных исследований, иммуноаллергических признаков, стандартизированных шкал оценки причинно-следственной связи и биопсии печени [15].

Повреждение печени, связанное с иммунотерапией

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) усиливают Т-клеточный ответ и восстанавливают противоопухолевый иммунный ответ, который подавлен онкологическим заболеванием, с целью вызвать отторжение опухоли. Различные мишени для ингибиторов ИКТ включают цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4, мишень для ипилимумаба), запрограммированную гибель клеток 1 (PD-1, мишень для пембролизумаба и ниволумаба) и лиганд запрограммированной гибели клеток 1 (PD-L1, мишень для ипилимумаба, авелумаба, дурвалумаба и атезолизумаба) [17]. Однако терапевтическое изменение иммунной толерантности после их введения происходит за счет побочных эффектов, связанных с иммунной системой (irAEs), включая гепатотоксичность [33].

Метаанализ в Китае показал более высокую частоту гепатотоксичности ингибиторов CTLA-4 по сравнению с ингибиторами PD-1 [34]. В других клинических исследованиях ипилимумаба 11% пациентов досрочно прекратили лечение из-за гепатотоксичности, и этот показатель увеличился до 30% при комбинированной терапии ипилимума-

бом и ниволумабом [7]. Механизмы специфических irAEs, которые включают сыпь, диарею, колит, гепатит и эндокринопатии, до конца не изучены. Предполагается, что гепатит возникает в результате активации иммунных Т-клеток, что приводит к секреции цитокинов CD4 Т-хелперных клеток и цитолитической инфильтрации ткани CD8 Т-клетками.

Гепатотоксичность ингибиторов ИКТ варьируется от бессимптомного повышения активности аминотрансфераз до острого гепатита и ОПН. Картина поражения печени также может варьироваться от гепатоцеллюлярного до холестатического повреждения. Гепатит, связанный с ингибиторами ИКТ, обычно является серонегативным по сравнению со случаями идиопатического АИГ [17]. В Руководстве по клинической практике Американского общества клинической онкологии 2018 г. подробно описана классификация гепатотоксичности, связанной с лечением ингибиторами ИКТ [35]. В табл. 3 описаны классы токсичности ингибиторов ИКТ и предлагаемое лечение.

Лечение

Наиболее важным шагом в лечении ЛПП является прекращение использования препарата – «виновника» повреждения и предотвращение повторного воздействия. В большинстве случаев (до 90% и больше) наступает спонтанное выздоровление, не требующее дальнейших лечебных мероприятий. Такое улучшение при отмене подозреваемого препарата называется «отключением» и служит убедительным доказательством причинно-следственной связи ЛС с повреждением печени [17, 36, 37].

Обязательно отменять ЛС рекомендовано при следующих показаниях:

- повышение активности АЛТ или АСТ > 8 ВГН;
- повышение активности АЛТ или АСТ > 5 ВГН более 2 нед;
- повышение активности АЛТ или АСТ > 3 ВГН и содержание общего билирубина выше 2 ВГН, или МНО > 1,5;
- повышение активности АЛТ или АСТ > 3 ВГН в сочетании со слабостью, тошнотой, рвотой, болью или болезненностью при пальпации в правом верхнем квадранте живота, лихорадкой, сыпью и/или эозинофилией (больше 5%).

Несмотря на то что эти показания разработаны для клинических исследований лекарственных препаратов, ими целесообразно пользоваться и в рутинной клинической практике [19].

Секвестранты желчных кислот могут быть краткосрочно введены при ЛПП для усиления клиренса препарата путем прерывания кишечного-печеночной циркуляции лефлу-

Таблица 4. Специфические методы лечения ЛПП по рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации [19]
Table 4. Specific therapies for drug-induced liver injury according to the guidelines of the Russian Gastroenterological Association [19]

Причина повреждения	Рекомендации
Ацетаминофен	N-ацетил L-цистеин Внутри 72 ч: насыщающая доза 140 мг/кг, далее – 70 мг/кг каждые 4 ч (до 72 ч) Внутривенно 21 ч: насыщающая доза в виде инфузии 150 мг/кг в течение 1 ч, далее – 50 мг/кг в течение 4 ч, затем 100 мг/кг в течение 16 ч
Вальпроевая кислота	L-карнитин
Лефлуноמיד	Колестирамин: в среднем 11 дней по 8 г 3 раза в день
Аутоиммунopodobный фенотип ЛПП	Глюкокортикостероиды (преднизолон): внутрь по 20–40 мг в день, с постепенным снижением дозы после нормализации биохимических показателей в течение 6 мес (при онкологической терапии дозировка определяется индивидуально)
Онкологические препараты: доцетаксел, эрлотиниб, гемцитабин, иматиниб, иринотекан, паклитаксел, сорафениб, топотекан, винорелбин	Профилактика Ремаксолом: индивидуально, в зависимости от проводимой химиотерапии
Четыреххлористый углерод, ацетаминофен, D-галактозамин, конкавалин А, статины, противотуберкулезные препараты	Бициклом: индивидуально, в зависимости от патологии
Холестатический тип ЛПП	Урсодезоксихолевая кислота: внутрь по 13–15 мг/кг/сут в 2–3 приема. Возможен длительный многомесячный прием до коррекции холестаза
Токсические гепатиты (парацетамол, индометацин, тетрациклин, галогеновые углеводороды, фосфорорганические пестициды, противозипептические препараты)	Эссенциальные фосфолипиды: внутривенно от 500 до 1000 мг в течение 7–10 дней, затем внутрь по 1800 мг/сут, разделенные на 3 приема. Длительность определяется выраженностью цитолитического синдрома и составляет 4–12 нед
Противоопухолевая химиотерапия по поводу неходжкинской лимфомы, острой лейкемии и хронического миелолейкоза	Эссенциальные фосфолипиды: внутривенно от 500 до 1000 мг 7–10 дней, затем внутрь по 1800 мг/сут, разделенные на 3 приема. Длительность определяется выраженностью цитолитического синдрома и составляет 4–12 нед
Режимы химиотерапии: FOLFOXIV (оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил), FOLFIRI (иринотекан, 5-фторурацил, натрия левофолинат), CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил)	S-аденозил-L-метионин (SAME) I этап: 800 мг/сут внутривенно в течение 2 нед II этап: 800–1600 мг/сут внутрь в 2 этапа в течение 4 нед (если используется доза 400 мг в 1-й таблетке) или 1000–1500 мг/сут внутрь в 2 этапа в течение 4 нед (если используется доза 500 мг в 1-й таблетке)

номида и тербинафина [17]. Карнитин является антидотом при гепатотоксичности вальпроата, который регулирует уровень ацетил-КоА в митохондриях, что приводит к повышенному поглощению жирных кислот и бета-окислению в митохондриях [17]. Роль N-ацетилцистеина (НАС) в поражении печени, связанном с ацетаминофеном, хорошо известна. НАС следует рассматривать у пациентов с ОПН при ИЛПП. Исследовательская группа по ОПН в США рандомизировала пациентов с ОПН, возникшей не из-за ацетаминофена, которые получали НАС, и пациентов, получавших инфузию плацебо. В группе НАС показатели без трансплантационной выживаемости были в 2 раза выше [38]. Применение кортикостероидов для купирования ЛПП должно ограничиваться в условиях лекарственно-индуцированного АИГ, тяжелого гепатита, связанного с иммунотерапией, или при наличии признаков гиперчувствительности к кортикостероидам.

В ретроспективном анализе [39] лечение кортикостероидами связано с низкой выживаемостью при более тяжелых поражениях печени. При их использовании необходим тщательный мониторинг, так как отсутствие ответа

на лечение может свидетельствовать либо о неэффективности, либо об альтернативном диагнозе. При улучшении показателей функции печени отменять стероиды следует постепенно, с тщательным наблюдением на случай рецидива поражения или АИГ, требующих продолжения терапии.

Урсодезоксихолевую кислоту можно использовать для профилактики после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при хорошей переносимости. Дефибротид – смесь одноцепочечных олигонуклеотидов, используется как для лечения тяжелого синусоидального обструктивного синдрома, так и для его профилактики перед лечением при высоком риске его развития [40]. Трансплантация остается основным эффективным методом лечения ОПН при ЛПП. Своевременное выявление ОПН должно стать поводом для направления в центр трансплантации. В табл. 4 представлены специфические методы лечения ЛПП.

Заключение

ЛПП остается основной причиной ОПН у взрослых пациентов. Это диагноз исключения, требующий тщательной оценки и высокой клинической подозрительности,

чтобы определить потенциальный препарат как причину повреждения печени. Точная идентификация клинических и биохимических маркеров повреждения на начальном этапе постановки диагноза позволяет выявить отдельные случаи ЛПП. В настоящее время в клинической практике специфические биомаркеры ЛПП недоступны, поэтому для ранней диагностики и лечения рекомендуется экспертная оценка в каждом конкретном случае, с систематическим подходом к использованию комбинации результатов лабораторных и инструментальных исследований, иммуноаллергических признаков, стандартизированных шкал оценки причинно-следственной связи и биопсии печени. Биодобавки и травы также являются распространенной причиной ЛПП, хотя точный ингредиент, ответственный за повреждение, трудно определить. Стандартизированные шкалы оценки играют важную роль в расширении нашего понимания ЛПП вследствие приема как ЛС, так и БАД.

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

АИГ – аутоиммунный гепатит
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
БАД – биологически активные добавки
ВГН – верхняя граница нормы
ИКТ – ингибиторы иммунных контрольных точек
ИЛПП – повреждения, вызванные опосредованным воздействием лекарственных средств или их метаболитов на печень
ЛПП – лекарственные повреждения печени
ЛС – лекарственные средства
МНО – международное нормализованное отношение

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОПН – острая печеночная недостаточность
ЛППП – повреждения, вызванные прямым воздействием лекарственных средств или их метаболитов на печень
РМ – реактивные метаболиты
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭР – эндоплазматический ретикулум
HLA – Human Leukocyte Antigens – человеческий лейкоцитарный антиген
RUCAM – Rousell Uclaf Causality Assessment Method – метод оценки причинно-следственной связи

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fontana RJ, Bjornsson ES, Reddy R, Andrade RJ. The Evolving Profile of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(8):2088-99. DOI:10.1016/j.cgh.2022.12.040
- Chalasan NP, Maddur H, Russo MW, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):878-98. DOI:10.14309/ajg.000000000001259
- Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):806-15. DOI:10.1038/clpt.2011.58
- Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ, et al. A Revised Electronic Version of RUCAM for the Diagnosis of DILI. *Hepatology*. 2022;76(1):18-31. DOI:10.1002/hep.32327
- Bernal W, Wendon J. Acute Liver Failure. *N Engl J Med*. 2013;369(26):2525-34. DOI:10.1056/NEJMra1208937
- Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013;17(4):587-607. DOI:10.1016/j.cld.2013.07.005
- Sandhu N, Navarro V. Drug-Induced Liver Injury in GI Practice. *Hepatol Commun*. 2020;4(5):631-45. DOI:10.1002/hep4.1503
- Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419-25. DOI:10.1053/j.gastro.2013.02.006
- Vega M, Verma M, Beswick D, et al. The incidence of drug- and herbal and dietary supplement-induced liver injury: preliminary findings from gastroenterologist-based surveillance in the population of the state of Delaware. *Drug Saf*. 2017;40(9):783-7. DOI:10.1007/s40264-017-0547-9
- Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственный гепатит. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2008;1:3-9 [Polunina TE, Maev IV. Medicinal Hepatitis. *Consilium Medicum. Gastroenterologia*. 2008;1:3-9 (in Russian)].
- Коренская Е.Г., Парамонова О.В. Лекарственные поражения печени – одна из важных проблем у коморбидного пациента. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):78-83 [Korenskaya EG, Paramonova OV. Drug-induced liver injury is one of the important problems in the comorbid patient. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):78-83 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2019.8.190355
- Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени: Учебно-методическое пособие. М.: Институт усовершенствования врачей ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», 2010 [Butorova LI, Kalinin AV, Loginov AF. Lekarstvennye porazheniia pecheni: Uchebno-metodicheskoe posobie. Moscow: Institut usovershenstvovaniia vrachei FGU «NMXhTs im. N.I. Pirogova», 2010 (in Russian)].
- Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 1-я). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;3:38-48 [Galimova SF. Lekarstvennye porazheniia pecheni (Chast' 1-ia). *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2012;3:38-48 (in Russian)].
- Буеверов А.О., Богомолов П.О., Буеверова Е.Л. Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике. *Клинический журнал антимикроб химиотерапии*. 2015;17(3):207-16 [Bueverov AO, Bogomolov PO, Bueverova EL. Hepatotoxicity of Antibacterial Agents in Clinical Practice. *Klin mikrobiol antimikrob khimioter*. 2015;17(3):207-16 (in Russian)].
- Drug-induced liver injury (DILI): Current status and future directions for drug development and the post-market setting. A consensus by a CIOMS Working Group. Geneva, 2020. DOI:10.56759/ojs8296

16. Максимов М.Л., Симакова С.А. Обзор случаев развития острой печеночной недостаточности вследствие приема биологически активных добавок. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(2):68-77 [Maksimov ML, Simakova SA. A Review of Cases of Development of Acute Hepatic Insufficiency Due to the Intake of Biologically Active Additives. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(2):68-77 (in Russian)]. DOI:10.30895/2312-7821-2018-6-2-68-77
17. European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guideline Panel: Chair; Panel members; EASL Governing Board representative. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222-61. DOI:10.1016/j.jhep.2019.02.014
18. Полунина Т.Е. Лекарственные повреждения печени. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;7(1):7-12 [Polunina TE. Drug-induced liver injury. *RMJ. Medical Review*. 2018;7(1):7-12 (in Russian)].
19. 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):101-31 [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):101-31 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
20. Hosack T, Damry D, Biswas S. Drug-induced liver injury: a comprehensive review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16:1-13. DOI:10.1177/17562848231163410
21. Hoofnagle JH, Björnsson E. Drug-induced liver injury – Types and phenotypes. *N Engl J Med*. 2019;381(3):264-73. DOI:10.1056/NEJMra1816149
22. Koch DG, Speiser JL, Durkalski V, et al. The natural history of severe acute liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1389-96. DOI:10.1038/ajg.2017.98
23. Dara L, Liu ZX, Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications. *Liver Int*. 2016;36(2):158-65. DOI:10.1111/liv.12988
24. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs–I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1323-30. DOI:10.1016/0895-4356(93)90101-6
25. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs–II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1331-6. DOI:10.1016/0895-4356(93)90102-7
26. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(Suppl. 6):s104-9. DOI:10.7861/clinmedicine.16-6-s104
27. Castiella A, Zapata E, Lucena MI, et al. Drug-induced autoimmune liver disease: a diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World J Hepatol*. 2014;6(4):160-8. DOI:10.4254/wjh.v6.i4.160
28. Andrade RJ, Lucena MI, Carmen Fernández M, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005;129(2):512-21. DOI:10.1016/j.gastro.2005.05.006
29. David S, Hamilton JP. Drug-induced liver injury. *US Gastroenterol Hepatol Rev*. 2010;6:73-80.
30. Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, et al. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut*. 2017;66(6):1154-64. DOI:10.1136/gutjnl-2016-313369
31. Cantor HM, Dumont AE. Hepatic suppression of sensitization to antigen absorbed into the portal system. *Nature*. 1967;215(5102):744-5. DOI:10.1038/215744a0
32. Singh D, Cho WC, Upadhyay G. Drug-Induced Liver Toxicity and Prevention by Herbal Antioxidants: An Overview. *Front Physiol*. 2016;6:363. DOI:10.3389/fphys.2015.00363
33. Lleo A, Rimassa L, Colombo M. Hepatotoxicity of immune check point inhibitors: approach and management. *Dig Liver Dis*. 2019;51(8):1074-8. DOI:10.1016/j.dld.2019.06.017
34. Wang W, Lie P, Guo M, He J. Risk of hepatotoxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis of published data. *Int J Cancer*. 2017;141(5):1018-28. DOI:10.1002/ijc.30678
35. Brahmeh JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-68. DOI:10.1200/JCO.2017.77.6385
36. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci*. 2015;17(1):14. DOI:10.3390/ijms17010014
37. Yang H, Guo D, Xu Y, et al. Comparison of different liver test thresholds for drug-induced liver injury: updated RUCAM versus other methods. *Front Pharmacol*. 2019;10:816. DOI:10.3389/fphar.2019.00816
38. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage nonacetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*. 2009;137(3):856-64. DOI:10.1053/j.gastro.2009.06.006
39. Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology*. 2014;59(2):612-21. DOI:10.1002/hep.26678
40. Mohty M, Malard F, Abecasis M, et al. Prophylactic, preemptive, and curative treatment for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a position statement from an international expert group. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(3):485-95. DOI:10.1038/s41409-019-0705-z

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.07.2023



OMNIDOCTOR.RU



Особенности динамики артериальной жесткости на фоне проведения химиотерапии рака молочной железы

Е.Н. Юшук^{✉1}, Е.Г. Медведева¹, Д.А. Филоненко², С.В. Иванова¹, Л.Г. Жукова², Д.А. Сапунова¹

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

Аннотация

Обоснование. Клиницисты часто фиксируют признаки кардио- и васкулотоксичности на фоне химиотерапии (ХТ) рака молочной железы (РМЖ), что подчеркивает значимость поиска маркеров раннего токсического реагирования.

Цель. Изучение особенностей реагирования показателей артериальной жесткости на фоне применения антрациклинсодержащей ХТ для определения потенциальных маркеров васкулотоксичности у пациенток, страдающих РМЖ.

Материалы и методы. В исследование включены 20 женщин с диагнозом РМЖ. Пациентки получили 4 цикла ХТ в режиме доксорубин + циклофосфан с интервалом 2–3 нед, затем паклитаксел еженедельно 12 введений либо дошетаксел 1 раз в 3 нед. Всем пациенткам выполнялись трансторакальная эхокардиография, определение артериальной жесткости методом «золотого стандарта» и при помощи объемной сфигмографии до начала лечения, после завершения антрациклинового компонента и после окончания курса таксанов.

Результаты. Средний возраст пациенток составил 45,5±5,31 года. По завершении курса антрациклинов достоверно наблюдались увеличение частоты сердечных сокращений (с 65,6±9,3 до 73,3±10,1 уд/мин), снижение систолического (с 122,6±9,9 до 116,5±12,3 мм рт. ст.) и диастолического артериального давления (с 78,9±8,5 до 76,2±8,6 мм рт. ст.), снижение каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны – кФСРВ (с 9,32±1,41 до 7,85±1,57 м/с), сердечно-лодыжечного индекса (CAVI) слева (с 6,78±0,81 до 6,5±0,88), сердечно-лодыжечной скорости пульсовой волны (сЛСПВ) справа и слева (с 6,7±0,6 до 6,5±0,7 м/с; с 7,0±0,6 до 6,3±0,8 м/с соответственно). По завершении приема таксанового компонента отмечалась тенденция к увеличению данных показателей, однако они оставались достоверно более низкими по сравнению со значениями до начала лечения.

Заключение. Выявлена более выраженная реакция кФСРВ, CAVI, сЛСПВ на введение антрациклинов, что предположительно может быть связано с сопутствующей перестройкой гемодинамики.

Ключевые слова: артериальная жесткость, пульсовая волна, рак молочной железы, CAVI, васкулотоксичность

Для цитирования: Юшук Е.Н., Медведева Е.Г., Филоненко Д.А., Иванова С.В., Жукова Л.Г., Сапунова Д.А. Особенности динамики артериальной жесткости на фоне проведения химиотерапии рака молочной железы. Терапевтический архив. 2023;95(8):621–626.

DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202327

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ), занимающий 1-е место среди злокачественных новообразований у лиц женского пола [1, 2], привлекает особенное внимание ввиду неуклонного роста частоты его обнаружения: согласно прогнозам IARC (Международное агентство в области исследования рака), количество новых случаев РМЖ к 2040 г. увеличится на 1/3, что составит более 3 млн новых диагностированных случаев в год, а показатели смертности увеличатся наполовину и достигнут значения более 1 млн в год [3].

Значительная доля в структуре заболеваемости РМЖ представлена возрастной группой от 40 до 59 лет (52,1%) [4], а около 11% впервые выявленных случаев РМЖ диагностируют у женщин в возрасте до 45 лет. Эта категория пациенток представляет собой социально активную часть населения и зачастую имеет колоссальные семейные

и общественные обязанности, что, безусловно, подчеркивает высокую социально-экономическую значимость данного заболевания [5].

Активный интерес у исследователей вызывают изучение особенностей реагирования сердечно-сосудистой системы на химиотерапевтические агенты, в частности на широко применяемые антрациклины, а также поиск универсального маркера васкулотоксичности, который мог бы помочь в коррекции лечения или в подборе профилактических мер. В некоторых публикациях [6, 7] в качестве такого предиктора рассматривается артериальная жесткость (АЖ), отражающая как локальное состояние сосудистой стенки, так и ее системные свойства, в совокупности являясь интегральной характеристикой состояния сердечно-сосудистой системы [8], применяющаяся в Европе для определения риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [9].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Юшук Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: ndlena@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0065-5624

Медведева Елизавета Георгиевна – ассистент каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-5011-5346

Филоненко Дарья Александровна – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-7224-3111

Иванова Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-7370-9297

[✉]Elena N. Yushchuk. E-mail: ndlena@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0065-5624

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

Daria A. Filonenko. ORCID: 0000-0002-7224-3111

Svetlana V. Ivanova. ORCID: 0000-0001-7370-9297

Particularities of arterial stiffness dynamics on the background of breast cancer chemotherapy

Elena N. Yushchuk^{✉1}, Elizaveta G. Medvedeva¹, Daria A. Filonenko², Svetlana V. Ivanova¹, Liudmila G. Zhukova², Daria A. Sapunova¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia

Abstract

Background. Modern breast cancer chemotherapy regimens (BC) consider individual patient parameters and ranges of cardiotoxic doses. However, clinicians often record clinical and laboratory-instrumental signs of cardio- and vasculotoxicity in patients, which emphasizes the high importance of searching for markers of early toxic response.

Aim. To study the characteristics of the response of arterial stiffness on the background of anthracycline-containing chemotherapy to determine potential markers of vasculotoxicity in BC patients.

Materials and methods. 20 women with a BC were included. The patients received 4 cycles of chemotherapy in the doxorubicin + cyclophosphane (AC) regimen with an interval of 2–3 weeks, then they were injected with paclitaxel weekly for 12 injections, or docetaxel once every 3 weeks. All patients underwent TTE, arterial stiffness determination by the "gold standard" method and using volumetric sphygmography before the start of treatment, after the completion of the anthracycline component and after the end of taxanes.

Results. The average age of the patients was 45.5±5.31 years. After completing the course of anthracyclines, there was a significant increase in heart rate (from 65.6±9.3 to 73.3±10.1 beats/min.), a decrease in SBP (from 122.6±9.9 to 116.5±12.3 mmHg) and DBP (from 78.9±8.5 to 76.2±8.6 mmHg), a decrease in carotid femoral pulse wave velocity (cfPWV) (from 9.32±1.41 to 7.85±1.57 m/s), CAVI index on the left (from 6.78±0.81 to 6.5±0.88), the velocity of the cardio-ankle pulse wave on the right and left (from 6.7±0.6 to 6.5±0.7 m/s; from 7.0±0.6 to 6.3±0.8 m/s, respectively). After the completion of the taxanes, there was a tendency to increase these indicators, however, they remained significantly lower compared to the values before the start of treatment.

Conclusion. A comparative analysis of arterial stiffness indicators at different stages of chemotherapy showed a more pronounced reaction of cfPWV, CAVI, cardio-ankle pulse wave to the administration of anthracyclines, which presumably may be associated with concomitant hemodynamic restructuring.

Keywords: arterial stiffness, pulse wave velocity, breast cancer, CAVI, vascular toxicity

For citation: Yushchuk EN, Medvedeva EG, Filonenko DA, Ivanova SV, Zhukova LG, Sapunova DA. Particularities of arterial stiffness dynamics on the background of breast cancer chemotherapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(8):621–626. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202327

В ряде опубликованных работ описано наличие сосудистого ремоделирования после проведенной химиотерапии (ХТ), а именно снижение эластических свойств артериальной стенки, ускоренная деградация эластина, нарушение соотношения между составными компонентами экстрацеллюлярного матрикса, дисрегуляция тонуса сосудистых гладкомышечных клеток, нарушение баланса прооксидантных и антиоксидантных систем, приводящие к нарушению ключевых межклеточных сигнальных путей [10, 11] и запускающие процессы, подобные происходящим при естественном старении [12].

Несмотря на новые опубликованные рекомендации по кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой терапии Европейского общества кардиологов от 2022 г. [13], в настоящее время отсутствует единый подход к определению критериев васкулотоксичности.

Цель исследования – изучение особенностей реагирования показателей АЖ на применение адьювантной и неoadьювантной антрациклинсодержащей ХТ для определения потенциальных маркеров васкулотоксичности у пациенток, страдающих РМЖ.

Материалы и методы

В исследование включены 20 женщин с верифицированным по данным гистологического исследования диагнозом РМЖ без установленных ССЗ. Все пациентки предварительно были ознакомлены с информацией о ходе

наблюдения и обследования, а также подписывали форму добровольного информированного согласия.

Обследование пациенток проводилось до начала ХТ (включение, визит 1), после окончания антрациклинового компонента (визит 2) и таксанового компонента (визит 3). На каждом визите всем обследуемым выполнялись 12-канальная электрокардиография, трансторакальная эхокардиография по стандартному протоколу. Оценка АЖ выполнялась при помощи объемной сфигмографии на приборе VaSera 1500 (Fukuda Denshi, Япония) с определением сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) и сердечно-лодыжечной скорости пульсовой волны (слСПВ).

Для оценки региональной АЖ использовалась методика «золотого стандарта» – определение каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (кфСПВ) с помощью прибора Pulse Trace PWV (Micro Medical, Великобритания).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием статистического пакета программ IBM SPSS Statistics 26 (Rus). Для оценки характера распределения использовался Z-критерий Колмогорова–Смирнова. При нормально распределенных величинах рассчитывались средние значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$), для качественных данных – частоты (%). В случае отклонения распределения от нормального для переменных использовались непараметрические критерии, при описании значений указывали

Информация об авторах / Information about the authors

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4848-6938

Сapunova Дарья Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-7847-4693

Liudmila G. Zhukova. ORCID: 0000-0003-4848-6938

Daria A. Sapunova. ORCID: 0000-0001-7847-4693

медиану, 25 и 75% квантили. При нормальном распределении переменных для определения статистической значимости различий использовали *t*-критерий Стьюдента для зависимых выборок, а при распределении, отличном от нормального, использовался *T*-критерий Уилкоксона для зависимых выборок. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика больных, включенных в исследуемую группу РМЖ

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of breast cancer (BC) patients included in the study

Показатель	Группа РМЖ (n=20)	
Возраст, лет	45,5±5,3	
Локализация опухоли, n (%)	левая молочная железа	11 (50)
	правая молочная железа	9 (45)
Клинический подтип опухоли, n (%)	люминальный тип В	18 (90)
	тройной негативный	2 (10)
Положительный статус ER-рецепторов, n (%)	12 (60)	
Хирургическое лечение перед химиотерапией, n (%)	8 (40)	
ИМТ, кг/м ²	24,3±4,0	
Семейный анамнез ранних ССЗ, n (%)	1 (5)	
Семейный анамнез онкологических заболеваний, n (%)	9 (45)	
САД, мм рт. ст.	122,6±9,9	
ДАД, мм рт. ст.	78,9±8,5	
ЧСС, уд/мин	65,7±9,3	
Глюкоза, ммоль/л	5,5±0,5	
Креатинин, мкмоль/л	76,5±11,3	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	82,5±15,0	

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Результаты

Нами обследованы 37 пациенток женского пола с установленным диагнозом РМЖ, из них 20 человек в возрасте от 38 до 52 лет соответствовали критериям включения и включены в исследование. У всех пациенток определялась отрицательная экспрессия HER2-рецептора. Первый этап ХТ был стандартным для всех пациенток и включал 4 внутривенных введения доксорубицина 60 мг/м² и циклофосфана 600 мг/м². Второй этап включал внутривенное введение препарата группы таксанов с титрацией дозы от 80 до 100 мг/м² при удовлетворительной переносимости. В качестве таксана 6 (30,0%) пациенткам назначен паклитаксел, 14 (70,0%) – доцетаксел, средняя частота введения составила 1 раз в 3 нед, курс лечения составлял 12 нед. Весь период лечения осуществлялся регулярный контроль гематологической токсичности и проводилась поддержка стимуляторами гемопоэза по показаниям. Клинико-anamnestическая характеристика включенных в исследование больных представлена в табл. 1.

При проведении сравнительного анализа клинических показателей в зависимости от этапа лечения нами получены следующие результаты: индекс массы тела (ИМТ) пациенток имел достоверное увеличение от 1-го к 3-му визиту, с наибольшим значением на 2-м визите (табл. 2), на котором также отмечено наиболее значимое снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита. Появление титра тропонина-I отмечено на 2 и 3-м визитах после проведенной ХТ.

Ожидаемое снижение массы тела на фоне ХТ из-за тошноты, рвоты и диареи не нашло подтверждения в нашем исследовании, поскольку современные схемы антиэметической терапии эффективно купируют данные реакции, а астенический синдром и гиподинамия также способствуют увеличению ИМТ. Зафиксированные изменения показателей системы кроветворения согласуются с общеизвестными гематотоксическими эффектами ХТ. Увеличение сывороточных концентраций тропонина-I подтверждает установленные кардиотоксические эффекты антрациклинов, но важно отметить, что полученные значения не выходили за пределы референсных значений (<15,6 нг/л).

Таблица 2. Динамика основных клинико-лабораторных показателей у больных РМЖ на фоне ХТ

Table 2. Dynamic of the main clinical and laboratory parameters in BC patients on the background of chemotherapy

Показатель	1-й визит (n=20)	2-й визит (n=20)	3-й визит (n=20)
Вес, кг	65,6±11,5	67,0±11,5*	66,9±10,7*^
ИМТ, кг/м ²	24,3±4,0	24,9±4,1*	25,0±3,6*^
ЧСС, уд/мин	65,6±9,3	73,3±10,1*	73,2±11,4*^
САД, мм рт. ст.	122,6±9,9	116,5±12,3*	123,0±12,4^
ДАД, мм рт. ст.	78,9±8,5	76,2±8,6*	79,8±7,9^
Гемоглобин, г/л	129,2±10,7	115,8±6,0*	118,1±9,2*
Эритроциты, млн/мкл	4,5±0,33	3,8±0,35*	4,0±0,3*
Гематокрит, %	39,0±3,6	35,5±3,0*	36,1±3,3*
Тромбоциты, тыс./мкл	272,7±101,9	268,9±77,7	290,1±98,3
Тропонин-I, нг/л	0±0	5,3±4,2*	3,8±2,8*
Глюкоза, ммоль/л	5,5±0,5	5,3±0,6	5,3±0,4
Креатинин, мкмоль/л	76,5±11,3	73,2±11,5	75,1±9,2

Здесь и далее в табл. 3, 4 и на рис. 1: различия достоверны ($p < 0,05$): * – по сравнению с 1-м визитом; ^ – по сравнению со 2-м визитом.

Таблица 3. Динамика структурно-функциональных показателей левых отделов сердца у больных РМЖ на фоне ХТ
Table 3. Dynamics of structural and functional parameters of the left heart in BC patients on the background of chemotherapy

Показатель	Первый визит (n=20)	Второй визит (n=20)	Третий визит (n=20)
d ЛП, см	3,2±0,3	3,2±0,3	3,2±0,4
иоЛП, мл/м ²	22,6±3,2	24,5±4,1	23,2±4,1
КДР, см	4,5±0,4	4,6±0,4	4,5±0,3
КСР, см	2,8±0,3	2,8±0,4	2,8±0,3
иКДО, мл/м ²	47,8±5,3	47,6±6,9	44,4±7,0*^
иКСО, мл/м ²	17,1±2,4	16,6±3,6	16,1±3,5
иУО, мл/м ²	30,7±4,0	31,0±4,0	28,3±4,4*^
МЖП, см	0,81±0,1	0,79±0,1	0,79±0,1
ЗС, см	0,76±0,1	0,76±0,1	0,77±0,1
ИОТ	0,35±0,04	0,34±0,1	0,35±0,1
ММЛЖ, г	115,5±20,5	116,0±30,3	108,6±22,4
иММЛЖ, г/м ²	67,5±10,8	66,1±14,3	62,4±8,8
ФВ, %	64,2±3,9	65,4±3,8	64,0±3,9

Примечание. d ЛП – диаметр левого предсердия, иоЛП – индексированный объем левого предсердия, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, иКДО – индексированный конечно-диастолический объем, иКСО – индексированный конечно-систолический объем, иУО – индексированный ударный объем, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС – задняя стенка, ИОТ – индекс относительной толщины стенок, ММЛЖ и иММЛЖ – масса миокарда левого желудочка и ее индекс, ФВ – фракция выброса.

Таблица 4. Динамика показателей объемной сфигмографии у больных РМЖ на фоне ХТ

Table 4. Dynamics of volumetric sphygmography in BC patients on the background of chemotherapy

Показатель	1-й визит (n=20)	2-й визит (n=20)	3-й визит (n=20)
CAVI (R), м/с	6,7±0,8	6,6±0,9	6,4±1,3
CAVI (L), м/с	6,8±0,8	6,5±0,9*	6,3±1,2*
слСПВ (R), м/с	6,7±0,6	6,5±0,7*	6,6±0,8
слСПВ (L), м/с	7,0±0,6	6,3±0,8*	6,8±0,7*^
плСПВ (R), м/с	10,8±1,2	10,7±1,5	10,7±1,2
плСПВ (L), м/с	11,0±1,1	10,7±1,3	10,6±1,1*

При анализе параметров эхокардиографии, отражающих структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у больных РМЖ, индексированные показатели конечно-диастолического объема и ударного объема оказались достоверно меньше на 3-м визите по сравнению с предыдущими двумя (табл. 3).

При сравнительном анализе данных объемной сфигмографии в зависимости от этапа ХТ обнаружены достоверное снижение CAVI (L) по сравнению с исходными данными (на 2 и 3-м визитах); достоверное снижение показателей слСПВ (R) и слСПВ (L) после завершения курса антрациклинов на втором визите (табл. 4).

Сравнительная оценка кфСПВ показала значимое снижение (7,9±1,6 м/с) на 2-м визите при сравнении с визитом включения (9,3±1,4 м/с) и с 3-м визитом (8,2±1,6 м/с). Результаты, полученные на 3-м визите, также значимо ниже по сравнению со значениями при включении, но больше, чем на 2-м визите (рис. 1).

Полученные показатели, отражающие морфофункциональное состояние артериальной стенки, свидетельствуют об уменьшении АЖ на 2-м визите после окончания курса антрациклинов, о чем наиболее ярко говорит снижение кфСПВ, CAVI, слСПВ, плече-лодыжечной скорости пульсо-

вой волны (плСПВ) при сравнении с визитом включения. Эти «псевдоположительные» изменения могут быть частично объяснены снижением показателей САД, увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), наличием анемического синдрома. С другой стороны, с учетом изменений CAVI как условно независимого от уровня артериального давления и ЧСС индекса изменение эластических свойств можно трактовать не только со стороны гемодинамических и реологических перемен, но и со стороны патофизиологической перестройки на уровне матрикса сосудистой стенки.

Обсуждение

Использование АЖ в качестве маркера васкулопатичности подтверждается не только отдельными исследованиями, но и имеющимися популяционными данными, подтверждающими ее способность отражать прогноз ССЗ: согласно данным [14], увеличение СПВ на 1 м/с соответствует 14% увеличению риска сердечно-сосудистых событий, 15% увеличению смертности от ССЗ и смертности от всех причин с поправкой на возраст, пол и факторы риска. Такая предиктивная способность, а также неинвазивность и быстрота проведения позволяют рассмотреть определение АЖ в качестве важного вспомогательного инструмен-

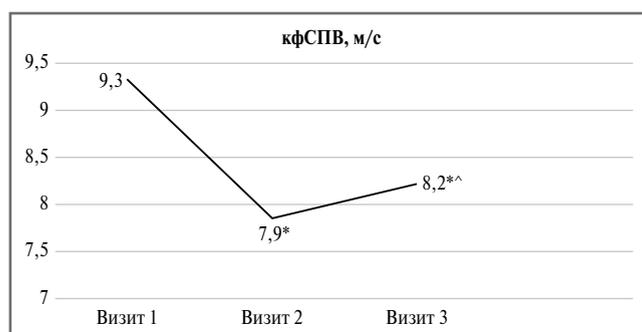


Рис. 1. Динамика кфСПВ у больных РМЖ на фоне ХТ.

Fig. 1. Carotid femoral pulse wave velocity dynamics in BC patients on the background of chemotherapy.

та первичной и вторичной профилактики ССЗ у категории онкологических пациентов.

Наши результаты подтверждают противоречия между отдельными исследованиями, посвященными оценке АЖ. В крупном метаанализе [9] обнаружено увеличение показателей АЖ у получавших ХТ пациентов в сравнении со значениями до начала лечения. Анализ по подгруппам показал различия в АЖ между группами, получавшими терапию на основе антрациклинов, где фиксировались большие значения АЖ, и группами без приема антрациклинов, которые не сохранялись в отдаленном периоде. Авторы подчеркивают наличие преимущественно негативных изменений сосудистой стенки у пациентов, прошедших ХТ, несмотря на присутствие в выборке работ, показавших отсутствие динамики показателей АЖ [15, 16].

Метаанализ С. Schneider и соавт. [17], для которого отобраны 8 обсервационных проспективных исследований, оценивавших динамику растяжимости аорты и скорости распространения пульсовой волны при использовании антрациклинсодержащих режимов ХТ, описывает значимое увеличение СПВ и уменьшение растяжимости аорты при краткосрочном периоде наблюдения (2–4 мес), что противоречит полученным нами данным. Необходимо отметить, что среди включенных в метаанализ исследований только 2 включали пациентов без предшествующего сердечно-сосудистого анамнеза, кроме того, присутствовала гетерогенность методик определения жесткости – магнитно-резонансная томография, эхокардиография, апланационная тонометрия и ультразвуковое исследование сонных артерий, что могло сказаться на интерпретации данных.

Как видно из представленных исследований, выборки пациентов достаточно разнообразны не только по возрасту, но и по имеющимся факторам риска, сердечно-сосудистому анамнезу. В работе [18], проводимой с участием больных РМЖ, участвующих в программах SWOG (Southwest Oncology Group, США), авторами установлено наличие сильной линейной взаимосвязи между количеством факторов риска и сердечно-сосудистыми событиями (ОР 1,41;

95% ДИ 1,17–1,69; $p < 0,001$), что подтверждает имеющиеся литературные данные о ССЗ как о первостепенной причине смерти у больных РМЖ. Такие результаты доказывают необходимость запуска стратегии превентивного скрининга на предмет сердечно-сосудистого риска, что позволит максимально персонализировать траекторию лечения для каждого отдельного пациента и улучшить прогноз отдаленной выживаемости.

Заключение

У больных РМЖ получение антрациклинсодержащей ХТ сопровождалось достоверным увеличением ИМТ, ЧСС, а также достоверным снижением уровня САД, гемоглобина, эритроцитов, гематокрита. На фоне применения комбинированной ХТ у больных РМЖ без сопутствующих ССЗ выявлены псевдоположительные изменения показателей АЖ в виде снижения САVI, кфСПВ, слСПВ и плСПВ, что предположительно связано с перестройкой гемодинамики на фоне системного действия ХТ. Видится перспективным продолжить изучение АЖ у данной категории больных с учетом имеющихся сопутствующих и вновь возникающих сердечно-сосудистых рисков, увеличением числа и длительности наблюдения.

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

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

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

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

Источник финансирования. 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. Дизайн исследования был одобрен на заседании межвузовского комитета по этике, протокол №03-20 от 19.03.2020, в соответствии с принципами Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The design of the study was approved at a meeting of the interuniversity ethics committee, Protocol №03-20 of 19.03.2020, in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АЖ – артериальная жесткость
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 кфСПВ – каротидно-феморальная скорость пульсовой волны
 плСПВ – плече-лодыжечная скорость пульсовой волны
 РМЖ – рак молочной железы
 САД – систолическое артериальное давление

слСПВ – сердечно-лодыжечная скорость пульсовой волны
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ХТ – химиотерапия
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 САVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. DOI:10.3322/caac.21660
3. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. World cancer report: cancer research for cancer prevention, in World cancer reports, World Health Organization: IACR, 2020.
4. Балмаганбетова Ф.К., Нурғалиева Р.Е., Тухватшин Р.Р., и др. Современные аспекты эпидемиологии рака молочной железы: обзор литературы. *West Kazakhstan Medical Journal.* 2020;62(2):125-33. [Balmaganbetova FK, Nurgalieva RE, Tuhvatshin RR, et al. Modern aspects of breast cancer epidemiology: literature review. *West Kazakhstan Medical Journal.* 2020;62(2):125-33 (in Russian)].
5. Яндиева Р.А., Сарибекян Э.К., Мамедов М.Н. Кардиотоксичность при лечении онкологических заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2018;6(17):3-11 [Yandieva RA, Saribekyan EK, Mamedov MN. Cardiotoxicity of cancer therapy. *International heart and vascular disease journal.* 2018;6(17):3-11 (in Russian)].
6. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):507-32. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007
7. Solomou E, Aznaouridis K, Masoura C, et al. Aortic wall stiffness as a side-effect of anti-cancer medication. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2019;17(11):791-9. DOI:10.1080/14779072.2019.1691528
8. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(2):4-19 [Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovasc Ther Prev.* 2016;15(2):4-19 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
9. Parr SK, Liang J, Schadler KL, et al. Anticancer Therapy-Related Increases in Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(14):e015598. DOI:10.1161/JAHA.119.015598
10. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, et al. Vascular toxicities of cancer therapies. *Circulation.* 2016;133(13):1272-89. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018347
11. Sales ARK, Negrão MV, Testa L, et al. Chemotherapy acutely impairs neurovascular and hemodynamic responses in women with breast cancer. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2019;317(1):H1-H12. DOI:10.1152/ajpheart.00756.2018
12. Clayton ZS, Hutton DA, Mahoney SA, Seal DR. Anthracycline chemotherapy-mediated vascular dysfunction as a model of accelerated vascular aging. *Aging and Cancer.* 2021;2(1-2):45-69. DOI:10.1002/aac2.12033
13. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-361. DOI:10.1093/eurheartj/ehac244
14. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Terentes-Prinzios D, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index. *Hypertension.* 2012;60(2):56-62. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194779
15. Mizia-Stec K, Gościńska A, Mizia M, et al. Anthracycline chemotherapy impairs the structure and diastolic function of the left ventricle and induces negative arterial remodelling. *Kardiol Pol.* 2013;71(7):681-90. DOI:10.5603/KP.2013.0154
16. Souza CA, Simões R, Borges KB, et al. Arterial stiffness use for early monitoring of cardiovascular adverse events due to anthracycline chemotherapy in breast cancer patients. A pilot study. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(5):721-8. DOI:10.5935/abc.20180168
17. Schneider C, González-Jaramillo N, Marcin T, et al. Time-dependent effect of anthracycline-based chemotherapy on central arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:873898. DOI:10.3389/fcvm.2022.873898
18. Hershman DL, Till C, Shen S, et al. Association of cardiovascular risk factors with cardiac events and survival outcomes among patients with breast cancer enrolled in SWOG clinical trials. *J Clin Oncol.* 2018;36(26):2710-7. DOI:10.1200/JCO.2017.77.4414

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.12.2022



OMNIDOCTOR.RU



Новые возможности медикаментозной терапии в лечении синдрома раздраженного кишечника тяжелого течения

А.А. Макарова^{✉1}, И.Н. Ручкина¹, Г.М. Дюкова¹, Н.В. Ромашкина¹, Л.Х. Индейкина^{1,2}, Д.А. Дегтерев¹, А.И. Парфенов¹

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

²ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. В патогенезе синдрома раздраженного кишечника (СРК) ключевое значение имеют стресс, личностные особенности больного, висцеральная гиперчувствительность и нарушение моторики кишечника. В последние годы растет интерес к применению селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) в комплексной терапии больных с СРК с соматоформными нарушениями.

Цель. Изучить эффективность антидепрессанта из группы СИОЗСН в лечении СРК с диареей (СРК-Д) тяжелого течения с внекишечными проявлениями.

Материалы и методы. Обследованы 42 больных с СРК-Д тяжелого течения, из них – 22 женщины с медианой возраста 32 (22; 38) года и 20 мужчин с медианой возраста 31 (25; 35) год. Назначена терапия дулоксетином 60 мг/сут. Эффективность терапии оценивали через 8 нед. Динамику клинических симптомов СРК анализировали по интенсивности болевого синдрома и вздутия живота, которые определяли по визуальной аналоговой шкале, по частоте и форме стула – на основании Бристольской шкалы. Порог висцеральной чувствительности исследовался по показателям баллонно-дилатационного теста. Изучалось влияние дулоксетина на внекишечные проявления СРК. Психосоциальное состояние больных оценивали по шкалам тревоги и депрессии Бека и шкале тревоги Спилбергер–Ханина на консультации психиатра, невролога-вегетолога.

Результаты. У всех больных отмечалась положительная динамика через 8 нед от начала терапии дулоксетином: уменьшение болевого синдрома с 9 (9; 10) до 2 (2; 3) баллов и вздутия живота с 8 (8; 9) до 2,5 (1, 3) баллов по визуальной аналоговой шкале, сократилась частота дефекаций с 10 (9; 12) до 2 (1; 2) раз в сутки, изменялась форма стула с типа 6 (6; 7) до 3 (3; 4). Порог висцеральной чувствительности вырос: увеличилось время появления первого позыва к дефекации с 56 (34; 74) мл до 95 (80; 98) мл. Значительно уменьшились внекишечные проявления СРК. При повторной оценке личности больных снизился уровень депрессии по шкале Бека с 26 (23; 32) до 11,5 (10; 13) балла и тревоги с 38 (31; 45) до 11 (10; 12) баллов, личностной тревожности шкалы Спилбергер–Ханина – с 42,5 (35; 53) до 22 (20; 24) баллов и ситуационной тревожности – с 40 (37; 49) до 22 (21; 36) баллов.

Заключение. Тяжелое течение СРК-Д связано прежде всего с изменением личностных характеристик больных и формированием соматоформного, тревожного или тревожно-депрессивного синдрома. Положительный эффект от назначения дулоксетина при СРК-Д тяжелого течения с внекишечными проявлениями связан с регуляцией серотонинергической и норадренергической активности центральной нервной системы и центральным механизмом подавления болевого синдрома.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника с диареей, висцеральная гиперчувствительность, баллонно-дилатационный тест, внекишечные проявления синдрома раздраженного кишечника, синдром перекреста, overlap syndrome

Для цитирования: Макарова А.А., Ручкина И.Н., Дюкова Г.М., Ромашкина Н.В., Индейкина Л.Х., Дегтерев Д.А., Парфенов А.И. Новые возможности медикаментозной терапии в лечении синдрома раздраженного кишечника тяжелого течения. Терапевтический архив. 2023;95(8):627–633. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202319

© ООО «КОНСУЛЬТИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Макарова Алина Александровна** – мл. науч. сотр. лаб. функциональной диагностики заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(988)838-04-28; e-mail: 207lec@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1050-2437

Ручкина Ирина Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-4571-2883

Дюкова Галина Михайловна – д-р мед. наук, проф. отделения неврологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-9805-1022

Ромашкина Наталия Витальевна – врач-психиатр Центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-4501-8031

Индейкина Лилия Хасанбековна – зав. лаб. функциональной диагностики заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», вед. специалист ГБУ НИИОЗММ. ORCID: 0000-0002-3829-3211

Дегтерев Даниил Александрович – канд. мед. наук, зав. неврологическим отделением ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-4550-1509

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

✉ **Alina A. Makarova.** E-mail: 207lec@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1050-2437

Irina N. Ruchkina. ORCID: 0000-0002-4571-2883

Galina M. Diukova. ORCID: 0000-0001-9805-1022

Nataliy V. Romashkina. ORCID: 0000-0002-4501-8031

Lilia Kh. Indejkina. ORCID: 0000-0002-3829-3211

Daniil A. Degterev. ORCID: 0000-0002-4550-1509

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

Drug therapy's new options in the treatment of the severe irritable bowel syndrome

Alina A. Makarova^{✉1}, Irina N. Ruchkina¹, Galina M. Diukova¹, Nataliy V. Romashkina¹, Lilia Kh. Indejkina^{1,2}, Daniil A. Degterev¹, Asfold I. Parfenov¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Abstract

Background. Stress, individual characteristics of each patient, visceral hypersensitivity and intestinal motility have the key importance in the pathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS). In recent years, there has been growing interest in the use of selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) in the complex therapy of IBS patients with somatoform disorders.

Aim. To examine the effectiveness of the SNRIs antidepressant therapy in the treatment of patients with IBS and diarrhea (IBS-D) with extraintestinal manifestations.

Materials and methods. 42 patients with severe IBS and diarrhea (IBS-D) were examined, among them 22 female with a median age of 32 years old (22; 38), and 20 male with a median age of 31 years old (25; 35). Treatment with duloxetine 60 mg/day was prescribed. The effectiveness of the therapy was assessed after eight weeks. The IBS clinical symptoms dynamics were assessed by the intensity of pain syndrome and bloating, which were determined using Visual Analogue Pain Scale (VAS), stool frequency and shape based on the Bristol stool scale; Visceral sensitivity threshold was assessed according to the Balloon dilatation test. There was studied the effect of the duloxetine on the extraintestinal manifestations of IBS. The psycho-emotional state was assessed using the Beck scale of anxiety and depression and the Spielberger–Khanin scale by psychiatrist, neurologist-vegetol.

Results. All patients showed positive dynamics after eight weeks duloxetine treatment: the decrease of pain syndrome from 9 (9; 10) to 2 (2; 3) points, bloating from 8 (8; 9) points to 2,5 (1; 3) points according to VAS, and defecation frequency from 10 (9; 12) to 2 (1; 2) times a day; the change of stool consistency from 6th (6; 7) to 3rd (3; 4) type. The visceral sensitivity threshold increased: the time of appearance of the first urge to defecate increased from 56 (34; 74) ml to 95 (80; 98) ml. Significantly decreased extraintestinal manifestations of IBS. In reassessing each patient's individual characteristics there were the decrease of the depression level according to the Beck scale from 26 (23; 32) to 11.5 (10; 13) points and personal anxiety level according to the Spielberger–Khanin scale from 42.5 (35; 53) to 22 (20; 24) points, as well as the decrease of situational anxiety from 40 (37; 49) to 22 (21; 36) points.

Conclusion. The severe course of IBS-D is mainly associated with the patients' individual characteristics and anxiety or anxiety-depressive syndromes. The positive impact of duloxetine therapy in severe IBS-D with extraintestinal manifestations is associated with the regulation of serotonergic and noradrenergic activity of the central.

Keywords: IBS-D, visceral hypersensitivity, balloon dilation test, IBS extraintestinal manifestations, overlap syndrome

For citation: Makarova AA, Ruchkina IN, Diukova GM, Romashkina NV, Indejkina LKh, Degterev DA, Parfenov AI. Drug therapy's new options in the treatment of the severe irritable bowel syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(8):627–633.

DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202319

По современным представлениям, в этиопатогенезе синдрома раздраженного кишечника (СРК) у большинства больных ведущую роль играют нарушения взаимодействия оси «мозг–кишечник». Согласно последним Римским критериям сформулирована биопсихосоциальная модель развития СРК, при которой пусковым механизмом является стресс, снижение адаптации центральной нервной системы к стрессовым ситуациям. Важное значение имеют генетическая предрасположенность, социальное окружение больных, особенности личности пациентов. У пациентов СРК сочетается с тревожным или тревожно-депрессивным синдромами, которые усиливают клинические проявления желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Проводились экспериментальные работы, подтверждающие влияние стресса на энтеральную нервную систему и формирование СРК. В Японии в 2021 г. К. Matsumoto и соавт. проведено исследование на мышах постнатального периода, отлученных от матери. В ответ на длительный стресс у мышей появлялись изменения перистальтики кишечника и нарушения показателей висцеральной чувствительности (ВЧ), аналогичные клиническим симптомам СРК у людей [2]. В последней, IV версии Римских критериев впервые введено понятие перекреста (overlap syndrome) функциональных заболеваний ЖКТ, связанных с общим патогенетическим механизмом развития. Наиболее часто наблюдается сочетание СРК с функциональной диспепсией (ФД). При развитии синдрома перекреста функциональных заболеваний в 90% случаях у больных отмечаются различные психоневрологические расстройства [3]. Клинические проявления СРК тесно связаны с дисфункцией вегетативной нервной системы, вызывающей многочисленные внекишечные симптомы.

Ранее при описании нарушений вегетативной нервной системы в практической деятельности врачи использовали диагноз «вегетосудистая дистония» (ВСД). В настоящее время предложена новая формулировка «соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы», более корректно отражающая нарушения функций различных органов и систем, приводящие к формированию внекишечных проявлений СРК [4].

При биопсихосоциальном механизме развития СРК большое значение играют изменения активности нейромедиаторных систем головного мозга, в первую очередь серотонинергической, что обуславливает включение в терапию антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или трициклических антидепрессантов [5]. В 1999 г. D. Drossman предложил классификацию СРК в зависимости от тяжести течения [6].

Для врачей первичного звена большие трудности в ведении и подборе терапии представляют больные с тяжелым течением СРК с внекишечными проявлениями. Назначение спазмолитиков, прокинетики в комбинации с седативными препаратами или нейролептиками в большинстве случаев не приводит к регрессу симптомов. Согласно рекомендациям ведущих экспертов по функциональным заболеваниям ЖКТ данной группе больных показано назначение антидепрессантов [3, 7]. Высокая частота развития побочных эффектов от трициклического антидепрессанта, а также недостаточная эффективность при использовании препаратов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина ограничивают их назначение при СРК. В последние годы возрастает интерес к препаратам, оказывающим влияние не только на серотонинергическую, но и на норадренергическую нейромедиаторную систему головного мозга [8–10]. Представите-

лем селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) является дулоксетин, препарат с доказанной эффективностью в отношении хронической боли, депрессии и тревожных расстройств [8, 11, 12].

Цель работы – изучить эффективность антидепрессанта из группы СИОЗСН в лечении СРК с диареей (СРК-Д) тяжелого течения с внекишечными проявлениями.

Материалы и методы

Обследованы 42 пациента с СРК-Д тяжелого течения. В исследуемой группе по гендерному признаку преобладали женщины (22) с медианой возраста 32 (22; 38) года. Средняя продолжительность заболевания у женщин составила 3 (3; 4), у мужчин – 4 (3; 5) года, представлены в **табл. 1**. Диагноз СРК соответствовал Римским критериям IV (2016 г.). Тяжесть функционального заболевания кишечника устанавливалась согласно классификации D. Drossman [6, 13].

При изучении юношеского периода у 83% больных отмечались эпизоды появления гастроэнтерологических жалоб в стрессовых ситуациях (конфликтные ситуации в семье или на работе, экзамены в учебных заведениях, отсутствие возможностей карьерного роста, недостаточная экономическая оценка выполняемой работы, плохая кредитная история, болезнь или смерть близкого человека и т.д.).

При изучении наследственного анамнеза у 52% больных среди родственников 1-й линии отмечались заболевания ЖКТ, которые проявлялись нарушениями стула, диспептическими симптомами, эпизодами болей в животе, связанными с актом дефекации.

Исследуемые больные систематически наблюдались гастроэнтерологами, терапевтами, неврологами и регулярно проводили инвазивные методы исследования органов пищеварения для исключения органической патологии. Начались различные комбинации медикаментозных препаратов без стойкого эффекта.

При включении больного в группу исследования клинические симптомы СРК оценивались с помощью шкал: интенсивность болевой синдром и вздутия живота определяли с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в баллах от 1 до 10, непосредственно заполняемой пациентами; консистенция стула определялась по Бристольской шкале формы кала [14]. Для объективации болевой синдром проводился инвазивный метод – баллонно-дилатационный тест (БДТ), позволяющий определить порог ВЧ, представленный в **табл. 2**.

Как следует из **табл. 2**, больные отмечали интенсивный болевой синдром, возникающий до акта дефекации, достигавший максимального уровня – 10 баллов. По данным БДТ отмечалось снижение порога ВЧ: интенсивный позыв к акту дефекации и болевые ощущения возникали при небольшом объеме воздуха в баллоне, вводимого в прямую кишку. Болевой синдром сочетался со вздутием в животе. Частота стула в среднем достигала до 10 раз в утренние часы. По консистенции стул преимущественно соответствовал типу 7 по Бристольской шкале.

При анализе жалоб больных обращало на себя внимание большое количество негастроэнтерологических симптомов, по поводу которых пациенты неоднократно консультировались у соответствующих специалистов и проводили обследования для уточнения диагноза, эти симптомы приведены в **табл. 3**.

В исследуемой группе у всех больных выявлен астенический синдром, который чаще всего сочетался с гипертоническим синдромом, сексуальной дисфункцией и фибромиалгией.

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов

Table 1. Patients demographic characteristics

	Показатель		
	пол	женщины	мужчины
Число пациентов		22	20
Средний возраст, Ме (25%; 75%)		32 (22; 38)	31 (25; 35)
Продолжительность заболевания, годы		3 (3; 4)	4 (3; 5)
Индекс массы тела, кг/м ²		23 (21; 31)	21 (21; 25)

Таблица 2. Характеристика клинических проявлений и показателей БДТ в исследуемой группе

Table 2. Clinical manifestations characteristics and Balloon dilatation test indicators in the study group

Признаки, единицы измерения	Результаты (n=42)
Абдоминальная боль по ВАШ, баллы	9 (9; 10)
Вздутие живота по ВАШ, баллы	8 (8; 9)
Частота диареи в сутки	10 (9; 12)
Форма стула по Бристольской шкале (типу)	7 (6; 7)
Показатели БДТ (объем ректального баллона в мл)	Ме (25%; 75%)
Первые ощущения к акту дефекации	36 (24; 56)
Первый позыв к акту дефекации	56 (34; 74)
Интенсивный позыв к акту дефекации	74 (48; 95)
Максимально терпимый объем	94 (65; 109)
Появление боли	108 (82; 159)

У 14,8% больных установлена ФД, выделено 2 клинических варианта: синдром болей в эпигастрии и постпрандиальный дистресс-синдром. У 2,5% больных с СРК выявлена функциональная тошнота (ФТ), не связанная с патологией желчевыводящей системы и не купирующаяся приемом метоклопрамида, домперидона. Следовательно, у 17,3% пациентов сформировался синдром перекреста – overlap syndrome – функциональных заболеваний ЖКТ: СРК, ФД, ФТ.

Для изучения психического статуса больных использовались психометрические методы, представленные в **табл. 4**. По результатам тестирования проводились консультации невролога и психиатра.

В результате обследования у 82% (n=32) выявлен тревожный синдром, реже выявлялся тревожно-депрессивный синдром – у 12% (n=7), и у единичных пациентов выявлен депрессивный синдром – 6% (n=3). У 88% (n=37) выявлена канцерофобия.

Всем больным с СРК-Д тяжелого течения в сочетании с внекишечными проявлениями проведен курс антидепрессанта из группы СИОЗСН – дулоксетин 60 мг/сут в течение 8 нед.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Уровень достоверности принят $p < 0,05$.

Таблица 3. Характеристика внекишечных симптомов у больных с СРК-Д**Table 3. Extraintestinal symptoms' characteristics in patients with irritable bowel syndrome and diarrhea (IBS-D)**

Клинические симптомы	Заключение специалистов	Число больных (n=42), абс. (%)
Быстрая утомляемость, снижение работоспособности при выполнении повседневных нагрузок; слабость в течение дня, нарушение сна, ограничение физической активности, эмоциональная лабильность, потливость, зябкость, красный дермографизм. Синдром хронической усталости	Невролог – астенический синдром (ВСД)	42 (100)
Ощущение нехватки воздуха, кашель, нарушение ритма и глубины дыхания; чувство неудовлетворенности вдоха или выдоха, одышка, приступы удушья	Пульмонолог – данных за заболевания органов дыхания нет (ВСД), гипервентиляционный синдром	19 (46)
Боль или неприятные ощущения в области сердца, синусовая тахикардия или единичные желудочковые экстрасистолы	Кардиолог – кардионевроз (ВСД)	2 (2)
Учащенное или затрудненное опорожнение мочевого пузыря, болезненное мочеиспускание, недержание мочи, рези в мочевом пузыре, изменение количества мочи (олигурия, полиурия)	Уролог – гиперактивный мочевой пузырь, дисфункция мочевого пузыря	6 (14)
Нарушения в сексуальной сфере: снижение либидо, диспареуния, чувство жжения в промежности, нарушения эякуляции и эрекции	Уролог – сексуальная дисфункция	8 (21)
Мышечно-скелетная боль различной локализации, наличие специфических болезненных точек по всему телу. Прикосновение или движение вызывает боль в мышцах. Болевой синдром в височно-нижнечелюстном суставе	Ревматолог – данных за ревматологическое заболевание не получено, идиопатическая фибромиалгия	7 (17)

Таблица 4. Показатели психометрических шкал у больных с СРК-Д при включении в исследуемую группу**Table 4. Psychometric scales indicators in patients with IBS-D when included in the treatment group**

Опросные шкалы	Показатели (n=42) Me (25%; 75%)
Шкала депрессии Бека	26 (23; 32)
Шкала тревоги Бека	38 (31; 45)
Шкала Спилбергера–Ханина: личностная тревога	42,5 (35; 53)
ситуационная тревога	40 (37; 49)

Таблица 5. Показатели БДТ после лечения на фоне терапии дулоксетином (n=42)**Table 5. Balloon dilatation test indicators after duloxetine therapy treatment (n=42)**

Показатели БДТ	Показатели до лечения, Me (25%; 75%)	Показатели после лечения, Me (25%; 75%)	Уровень достоверности, p
Первые ощущения	36 (24; 56)	68 (55; 75)	<0,05
Первый позыв	56 (34; 74)	80 (72; 87)	<0,05
Интенсивный позыв	74 (48; 95)	95 (80; 98)	<0,05
Максимально терпимый объем	94 (65; 109)	107,5 (94; 127)	<0,05
Боль	108 (82; 159)	129 (110; 158)	<0,05

Таблица 6. Динамика внекишечных проявлений на фоне терапии дулоксетином**Table 6. Dynamics of extraintestinal manifestations during duloxetine therapy**

Синдром	Число больных, %	
	до лечения	после лечения
Астенический	100	5
Гипервентиляционный	46	–
Кардионевроз	2	–
Гиперактивный мочевой пузырь	14	2,4
Сексуальная дисфункция	21	5,3
Фибромиалгия	17	–

Результаты

У пациентов в результате 8-недельной терапии дулоксетином купировался болевой синдром до 2 (2; 3) и вздутие живота до 2,5 (1; 3) балла ($p < 0,05$); **рис. 1**.

У пациентов урядилась частота стула до 2 (1; 2) раз в сутки ($p < 0,05$). Изменилась форма стула: если до лечения у 15 пациентов отмечался кашицеобразный стул (тип 6), а у 27 – водянистый (тип 7), то после терапии дулоксетином у всех пациентов нормализовалась форма стула и соответствовала у 26 – типу 3, а у 16 – типу 4 (**рис. 2**).

В результате терапии дулоксетином улучшились показатели порога ВЧ: первое ощущение к дефекации появлялось при 68 (55; 75) мл, первый позыв к акту дефекации возникал при 80 (72; 87) мл, увеличился максимально терпимый объем воздуха до 107,5 (94; 127) мл, болевые ощущения возникали при большем объеме баллона – 129 (110; 158) мл (**табл. 5**).

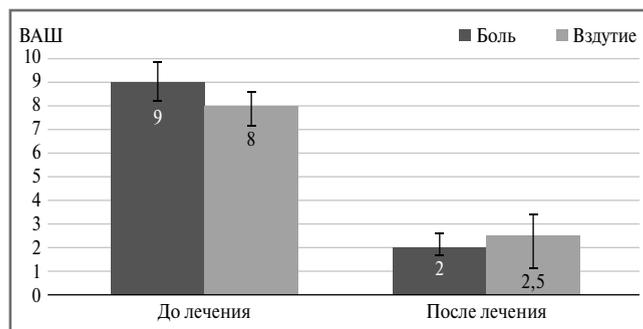


Рис. 1. Динамика клинических симптомов СРК после 8 нед терапии дулоксетином.

Fig. 1. Dynamics of the IBS clinical symptoms after 8 weeks length duloxetine therapy.

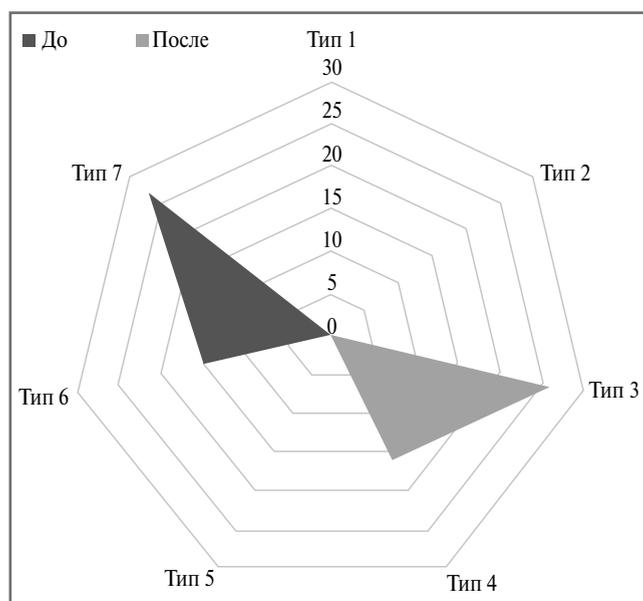


Рис. 2. Динамика формы стула на фоне терапии дулоксетином у больных с СРК-Д (n=42).

Fig. 2. Stool shape dynamics during duloxetine therapy in patients with IBS-D (n=42).

Следовательно, у всех больных отмечалась положительная динамика в течении СРК-Д тяжелого течения, одновременно уменьшилась частота внекишечных проявлений (табл. 6).

Как следует из табл. 6, лишь у единичных больных сохранялся астенический синдром, но менее выраженный. Нарушения со стороны органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и фибромиалгия полностью купировались. У 5,3% сохранялась сексуальная дисфункция и у 2,4% пациентов – гиперактивный мочевого пузыря.

На фоне достигнутой положительной динамики СРК-Д тяжелого течения регрессировали проявления overlap syndrome функциональных заболеваний ЖКТ.

После 8-недельного курса терапии (дулоксетин 60 мг) все пациенты повторно протестированы и осмотрены неврологом-вегетологом и психиатром.

Уровень тревожного синдрома уменьшился с 38 (31; 45) до 11 (10; 12) баллов ($p < 0,05$), и снизился уровень депрессии по шкале Бека с 26 (23; 32) до 11,5 (10; 13) балла ($p < 0,05$); рис. 3.

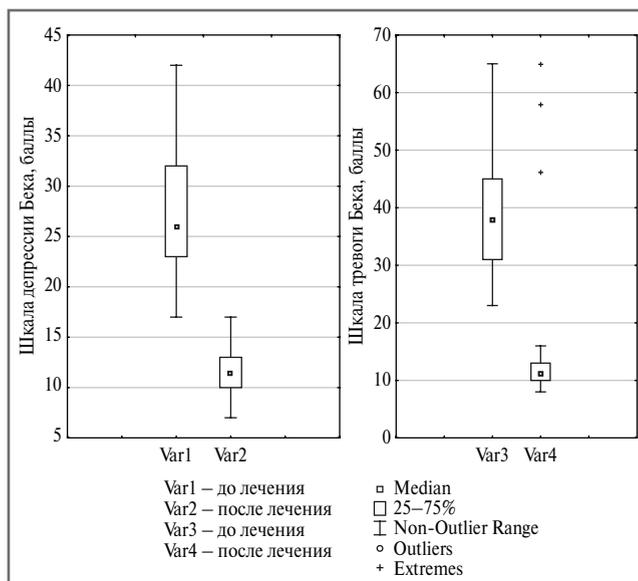


Рис. 3. Динамика психометрических показателей депрессии и тревоги Бека на фоне терапии дулоксетином у больных с СРК.

Fig. 3. Dynamics of Beck's psychometric indicators of depression and anxiety during duloxetine therapy in patients with IBS.

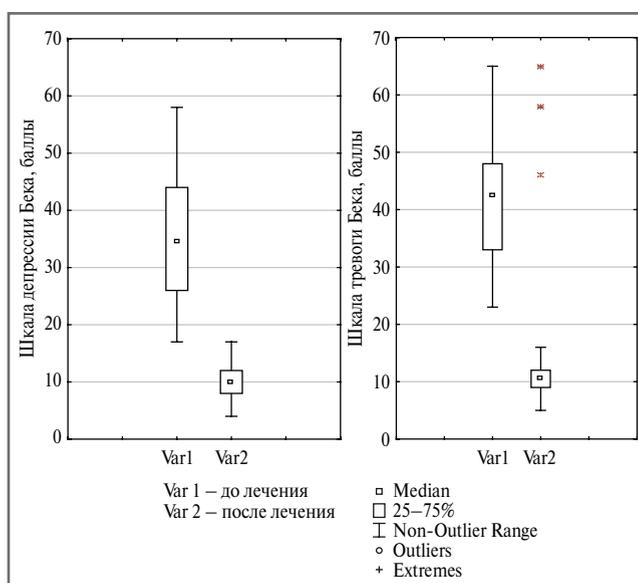


Рис. 4. Динамика показателей шкалы Спилберга–Ханина на фоне терапии дулоксетина у больных с СРК.

Fig. 4. Dynamics of the Spielberger–Khanin scale indicators during duloxetine therapy in patients with IBS.

Снизилась также показатели шкалы Спилберга–Ханина: уровень личностной тревоги – с 42,5 (35; 53) до 22 (20; 24); $p < 0,05$ и ситуационной тревоги – с 40 (37; 49) до 22 (21; 36); $p < 0,05$ (рис. 4).

В результате терапии СИОЗСН удалось преодолеть у больных канцерофобию.

Обсуждение

При изучении 42 пациентов с СРК-Д тяжелого течения в анамнезе отмечено влияние длительного стресса

на появление симптомов СРК с постепенным развитием внекишечных проявлений и синдрома перекреста. У всех больных отмечалсяотягощенный наследственный анамнез заболеваниями ЖКТ.

Больные неоднократно проводили инвазивные методы исследования, не удовлетворяясь их результатами, обращались к различным специалистам ведущих медицинских учреждений. Назначение традиционной терапии СРК, включающей спазмолитики различного механизма действия, пробиотики, кишечные антисептики, энтеросорбенты, к положительной динамике не приводило. Больные систематически принимали лоперамид с последующей эскалацией дозы, приводящий к временному положительному эффекту. Постепенно у 88% пациентов сформировалась канцерофобия.

При обследовании больных в клинической картине отмечался выраженный болевой синдром, достигавший 9 (9; 10) баллов. При БДТ выявлена висцеральная гиперчувствительность (см. табл. 5). Количество актов дефекации достигало от 10 до 12 раз в сутки. Форма стула соответствовала типу 6–7 по Бристольской шкале. У всех пациентов выявлены внекишечные проявления СРК в виде астенического синдрома в 100% случаев, который у 46% сочетался с гипервентиляционным синдромом, у 2% – кардионеврозом, у 14% – с дисфункцией мочевого пузыря, у 17% – с фибромиалгией, а у 21% – с нарушениями в сексуальной сфере. У 17,3% больных выявлен overlap syndrome: сочетание СРК-Д с ФД – у 14,8%, а у 2,5% – с ФТ.

При изучении результатов психометрических шкал у всех больных выявлены психопатологические нарушения: у 82% – тревожный синдром, у 6% – тревожно-депрессивный синдром и у 12% – депрессивный синдром.

В результате 8-недельного курса препаратом из группы СИОЗСН (дулоксетин) достигнута положительная динамика в течении СРК-Д. У всех больных болевой синдром купирован, снизился порог ВЧ по данным БДТ: значительно увеличился объем латексного баллона, приводящий к развитию болевых ощущений: с 108 (82; 159) до 129 (110; 158) мл. Частота стула достигала до 2 раз в сутки, форма стула соответствовала типу 3–4 по Бристольской шкале. Внекишечные проявления сохранялись лишь у 8% больных: у 5% – астенический синдром, у 2,4% – гипервентиляционный синдром и у 5,3% – сексуальная дисфункция. Одновременно с достижением положительной динамики в течение СРК-Д купировались проявления overlap syndrome.

В результате курса лечения дулоксетином уменьшились психопатологические нарушения у больных с СРК: тревожный синдром не диагностировался, и лишь у 5% отмечен тревожно-депрессивный синдром с минимальными клиническими проявлениями по данным тестирования и заключения психиатра.

Заключение

У всех больных с СРК-Д развитие заболевания связано с формированием соматоформного, тревожного, тревожно-депрессивного и депрессивного синдрома. У всех пациентов с СРК-Д выявлены внекишечные проявления, прежде всего сочетание астенического синдрома с гипервентиляционным, фибромиалгией, сексуальной дисфункцией. Развитие внекишечных проявлений у больных с СРК-Д связано с нарушением взаимодействия центральной с вегетативной и энтеральной нервной системой.

У 14,8% больных с СРК-Д диагностирован overlap syndrome, проявляющийся сочетанием СРК-Д и ФТ. Формирование синдрома перекреста функциональных заболеваний связано с нарушением моторики на всем протяжении ЖКТ и нарушением порога ВЧ, которые являются ведущими механизмами патогенеза функциональных заболеваний. Больным с СРК-Д тяжелого течения в сочетании с внекишечными проявлениями, overlap syndrome, с соматоформными нарушениями показано назначение психотропных препаратов.

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

Список сокращений

БДТ – баллонно-дилатационный тест
ВАШ – визуальная аналоговая шкала
ВСД – вегетососудистая дистония
ВЧ – висцеральная чувствительность
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
СИОЗСН – селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина

СРК – синдром раздраженного кишечника
СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с диареей
ФД – функциональная диспепсия
ФТ – функциональная тошнота

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шептулин А.А., Курбатова А.А. Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):124-8 [Sheptulin AA, Kurbatova AA. New Rome-IV criteria of the functional dyspepsia (review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):124-8 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-4-124-128
2. Matsumoto K, Takata K, Yamada D, et al. Juvenile social defeat stress exposure favors in later onset of irritable bowel syndrome-like symptoms in male mice. *J Sci Rep*. 2021;11(1):16276. DOI:10.1038/s41598-021-95916-5
3. Маев И.В., Умярова Р.М., Андреев Д.Н., и др. Сочетание функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника при использовании Римских критериев IV пересмотра: метаанализ. *Медицинский совет*. 2021;(5):12-20 [Maev IV, Umyarova RM, Andreev DN, et al. Overlap of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome by revised Rome IV criteria: meta-analysis. *Medical Council*. 2021;(5):12-20 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-5-12-20
4. Doruk A, Çevik IU. Interactions between the painful disorders and the autonomic nervous system. *Agri*. 2022;34(3):155-65. DOI:10.14744/agri.2021.43078
5. Sarkar S, Choudhury S, Balasundaram S, et al. Depression and anxiety associated with functional bowel disorders and its impact on quality of life: A cross-sectional study. *Ind Psychiatry J*. 2020;29(1):68-75. DOI:10.4103/ipj.ipj_59_18
6. Drossman DA. Do psychosocial factors define symptom severity and patient status in irritable bowel syndrome? *Am J Med*. 1999;107(5A):41S-50S. DOI:10.1016/s0002-9343(99)00081-9
7. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(5):76-93 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Baranskaya EK, et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):76-93 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
8. Salehian R, Mokhtare M, Ghanbari Jolfaei A, Noorian R. Investigation the Effectiveness of Duloxetine in Quality of Life and Symptoms of Patients with Irritable Bowel Syndrome. *J Adv Biomed Res*. 2021;10:14. DOI:10.4103/abr.abr_247_20
9. Fond G, Loundou A, Hamdani N, et al. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *J Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;264(8):651-60. DOI:10.1007/s00406-014-0502-z
10. Макарова А.А., Ручкина И.Н., Парфенов А.И., и др. Роль висцеральной гиперчувствительности в патогенезе синдрома раздраженного кишечника. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):969-74 [Makarova AA, Ruchkina IN, Parfenov AI, et al. The role of visceral hypersensitivity in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(8):969-74 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200916
11. Дюкова Г.М., Погромов А.П., Леонова М.Л. Эффективность антидепрессанта двойного действия в терапии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2014;(3):78-80 [Dyukova GM, Pogromov AP, Leonova ML, et al. Effect of the dual action antidepressant duloxetine in the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract. *Medical Council*. 2014;(3):78-80 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2014-4-78-81
12. Ручкина И.Н., Вязникова А.А., Индейкина Л.Х., и др. Мультидисциплинарный подход в лечении пациента с тяжелым течением синдрома раздраженного кишечника. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):81-4 [Ruchkina IN, Vyaznikova AA, Indeykina LK, et al. Multidisciplinary treatment of the patient with a severe irritable bowel syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(2):81-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.02.000523
13. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262-79.e2. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.032
14. Blake MR, Raker JM, Whelan K. Validity and reliability of the Bristol Stool Form Scale in healthy adults and patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(7):693-703. DOI:10.1111/apt.13746

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.11.2022



Оценка индекса массы тела у больных хроническим гепатитом после эффективно проведенной противовирусной терапии

К.Р. Дудина[✉], П.А. Белый, И.В. Маев, Е.А. Климова, С.А. Шутько, О.О. Знойко, Н.Д. Юшук

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

Аннотация

Цель. Оценить индекс массы тела (ИМТ) у больных хроническим гепатитом С (ХГС) с различной выраженностью фиброза и стеатоза печени после эффективно проведенной противовирусной терапии (ПВТ).

Материалы и методы. В исследование включены 278 больных ХГС с устойчивым вирусологическим ответом (УВО) после окончания лечения. Для определения клинического статуса пациента помимо оценки представленных результатов стандартного лабораторно-инструментального обследования проводился расчет ИМТ (в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения) и определение выраженности фиброза (F) и стеатоза (S) печени по данным фиброэластометрии до начала ПВТ, через ≥ 6 мес от момента подтверждения УВО и далее с интервалом 12–24 м.

Результаты. На момент окончания исследования: средний возраст пациентов – 49 лет, 53% мужчин, 34% с ожирением. Избыточная прибавка массы тела зарегистрирована у 17% ($n=48$) пациентов, из них у 60% впервые диагностировано ожирение 1–2-й степени. Как до начала ПВТ, так и спустя годы после достижения УВО средний ИМТ соответствовал референсным значениям предожирения, отсутствие стеатоза печени достоверно чаще регистрировалось при нормальном ИМТ, жировая инфильтрация печени (с преобладанием S2–S3), напротив, отмечена у лиц с повышенным ИМТ ($p<0,0001$). В группе пациентов со стадией фиброза печени F4 в отдаленном периоде после успешно проведенной терапии преимущественно диагностировалось ожирение: 80% против 44% до ПВТ ($p=0,0010$).

Заключение. Наличие высокой доли пациентов с повышенным ИМТ и стеатозом печени спустя годы после успешно проведенной терапии ХГС свидетельствует о сохранении риска прогрессии хронического заболевания печени. Необходимо консультирование пациентов о важности изменения образа жизни для снижения избыточной массы тела и предотвращения увеличения массы тела, а также – долгосрочная оценка динамики стеатоза печени и исходов, связанных с ростом ИМТ после достижения УВО.

Ключевые слова: хронический гепатит С, устойчивый вирусологический ответ, индекс массы тела, стеатоз печени, неалкогольная жировая болезнь печени

Для цитирования: Дудина К.Р., Белый П.А., Маев И.В., Климова Е.А., Шутько С.А., Знойко О.О., Юшук Н.Д. Оценка индекса массы тела у больных хроническим гепатитом после эффективно проведенной противовирусной терапии. Терапевтический архив. 2023;95(8):634–640. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202318

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Assessment of body mass index in patients with chronic hepatitis C who received an effective antiviral therapy

Kristina R. Dudina[✉], Petr A. Belyy, Igor V. Maev, Elena A. Klimova, Svetlana A. Shutko, Olga O. Znoyko, Nikolay D. Yuschuk

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

Abstract

Aim. To evaluate the body mass index (BMI) in patients with chronic hepatitis C (CHC) with different stages of liver fibrosis and steatosis who received effective antiviral therapy (AVT).

Materials and methods. The study included 278 CHC patients with a sustained virologic response (SVR) at the end of treatment. In addition to assessing the investigational data to determine the clinical status of the patient, we calculated BMI (following the World Health Organization guidelines) and determined the severity of liver fibrosis (F) and steatosis (S) using transient elastography. The patients were assessed at the start of antiviral therapy, after ≥ 6 months from the moment SVR was confirmed, and then every 12 to 24 months.

Results. By the end of the study, the mean patient age was 49 years, 53% of them were men, and 34% of the patients were obese. Excessive weight gain was registered in 17% ($n=48$) of the cases, with 60% newly diagnosed with Class 1 to 2 obesity. Both before the start of AVT and years after reaching SVR, the mean BMI corresponded to the reference pre-obesity values, the liver steatosis was significantly more often absent in normal BMI; on the contrary, fatty liver (predominantly S2 to S3) was registered in individuals with elevated BMI ($p<0.0001$). After the long-term period following a successful therapy, Stage F4 liver fibrosis patients were mainly diagnosed with obesity (80% versus 44% before AVT; $p=0.0010$).

Conclusion. The high proportion of patients with elevated BMI and liver steatosis seen years after a successful CHC therapy indicates a continued risk of progression of chronic liver disease. Such patients should be advised on how important it is to change their lifestyle to reduce overweight and prevent weight gain. We also need long-term assessments of how liver steatosis changes over time and what are the outcomes associated with post-SVR increase in BMI.

Keywords: chronic hepatitis C, sustained virologic response, body mass index, liver steatosis, non-alcoholic fatty liver disease

For citation: Dudina KR, Belyy PA, Maev IV, Klimova EA, Shutko SA, Znoyko OO, Yuschuk ND. Assessment of body mass index in patients with chronic hepatitis C who received an effective antiviral therapy. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(8):634–640.

DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202318

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] Дудина Кристина Рубеновна – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии. E-mail: dudinakr@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3901-3138

[✉] Kristina R. Dudina. E-mail: dudinakr@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3901-3138

Введение

Длительно текущая хроническая инфекция, вызываемая HCV (вирус гепатита С), помимо формирования цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы может приводить к развитию различных внепеченочных проявлений. Эффективное лечение хронического гепатита С (ХГС) оказывает существенное влияние на качество жизни пациента, поскольку не только снижает смертность от всех причин (в том числе у лиц с тяжелым фиброзом печени), но и положительно влияет на течение внепеченочных проявлений, ассоциированных с хронической HCV-инфекцией [1, 2].

Многочисленными исследованиями продемонстрировано наличие у части пациентов, длительно инфицированных HCV, сопутствующих метаболических заболеваний (стеатоз печени, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром), которые могут способствовать прогрессированию хронического заболевания печени (ХЗП) и повышать общую смертность. Наибольший интерес представляет высокая распространенность стеатоза печени, возникновение которого обусловлено действием ряда факторов. Помимо влияния вирусных белков при инфицировании генотипом 3 HCV на ряд внутриклеточных процессов, связанных с модуляцией метаболизма липидов, развитие жировой болезни печени у больных ХГС может быть связано с такими сопутствующими факторами, как злоупотребление алкоголем, ожирение, дислипидемия, нарушение углеводного обмена [3–5]. В свою очередь выраженный стеатоз (S) печени ассоциируется с более высоким индексом гистологической активности, что ускоряет прогрессирование заболевания, вплоть до формирования ЦП.

Как известно, ведущим фактором риска развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) является ожирение. Ранее показано, что высокий индекс массы тела (ИМТ) ассоциируется с выраженностью стеатоза печени у больных ХГС. Обращает на себя внимание и тот факт, что не только ожирение, но и предожирение рассматривают как независимые факторы риска развития жировой инфильтрации печени [6, 7]. В настоящее время ряд научных работ свидетельствует об улучшении метаболических процессов после достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) [8, 9]. Значительный интерес представляет динамика стеатоза печени и изменения массы тела пациентов после успешно проведенной терапии ХГС. Распространенность и выраженность избыточности массы тела в отдаленном периоде после достижения УВО пока четко не

определены, в связи с этим целью данного исследования стала оценка ИМТ у больных ХГС с различной выраженностью фиброза и стеатоза печени после эффективно проведенной противовирусной терапии (ПВТ).

Материалы и методы

В лонгитудинальное исследование включены 278 больных с подтвержденным ХГС в возрасте >18 лет, у которых имелись данные о выраженности фиброза и стеатоза печени до начала ПВТ по данным транзитной фиброэластометрии (ТФ) и зарегистрировано достижение УВО после окончания лечения: через 12 нед – при назначении безинтерфероновых режимов ПВТ (у 66% пациентов), через 24 нед – при применении схем, содержащих интерфероны.

Критерии исключения из исследования: коинфекция с HBV, ВИЧ; трансплантация печени.

Информированное согласие для участия в исследовании получено от всех пациентов до начала ПВТ.

Обследование пациентов начиналось через ≥6 мес от момента подтверждения УВО. В последующем динамика клинического статуса оценивалась с интервалом 12–24 мес. Длительность наблюдения после подтверждения УВО составила: 1–2 года – у 37% ($n=103$), 3–5 лет – у 35% ($n=96$), от >5 лет – у 28% ($n=79$) пациентов.

Протокол исследования в день обращения пациента включал: неинвазивную диагностику фиброза (F) и стеатоза (S) печени при помощи аппарата FibroScan-502 (проводилась доцентом кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Н.Х. Сафиуллиной), сбор анамнеза, объективный осмотр (включая антропометрию), оценку клинического статуса с учетом представленных результатов стандартного лабораторно-инструментального обследования.

Выраженность избыточности массы тела устанавливалась в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения – при помощи ИМТ, который рассчитывался по формуле: масса тела в килограммах (кг)/рост в метрах (м), возведенный в квадрат. Интерпретация ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$): <25 – нормальная масса тела, ≥25<30 – избыточная масса тела (предожирение), ≥30<35 – ожирение 1-й степени, ≥35<40 – ожирение 2-й степени, ≥40 – ожирение 3-й степени [10]. Изменением массы тела на момент окончания наблюдения считалось увеличение или уменьшение ИМТ, выходящее за верхние или нижние пределы диапазона ИМТ, соответствующего категории массы тела, определенной до начала ПВТ.

Информация об авторах / Information about the authors

Белый Петр Александрович – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0001-5998-4874

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., первый проректор. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Климова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии. ORCID: 0000-0003-4319-8144

Шутько Светлана Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии. ORCID: 0000-0003-4670-5818

Знойко Ольга Олеговна – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии. ORCID: 0000-0002-4965-596X

Ющук Николай Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., президент. ORCID: 0000-0002-4003-4622

Petr A. Belyy. ORCID: 0000-0001-5998-4874

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

Elena A. Klimova. ORCID: 0000-0003-4319-8144

Svetlana A. Shutko. ORCID: 0000-0003-4670-5818

Olga O. Znoyko. ORCID: 0000-0002-4965-596X

Nikolay D. Yuschuk. ORCID: 0000-0002-4003-4622

Таблица 1. Распределение пациентов с различным ИМТ у пациентов с известными стадиями фиброза печени до начала ПВТ и в отдаленном периоде после достижения УВО**Table 1.** Distribution of patients with different body mass index (BMI) among patients with known stages of liver fibrosis before the start of antiviral therapy (AVT) and after a long-term period following sustained virologic response (SVR)

ИМТ	До ПВТ, абс./%		После достижения УВО***	p-value * _ ***	p-value ** _ ***
	F0-F4*	S0-S3**			
Нормальная масса тела	93/33	40/27	77/28	0,1408	0,9149
Предожирение	108/39	54/37	107/38	0,9306	0,7228
Ожирение 1-й степени	46/17	30/20	58/21	0,1919	0,9123
Ожирение 2-й степени	16/6	11/8	26/9	0,1085	0,5155
Ожирение 3-й степени	15/5	12/8	10/4	0,3062	0,0433
Итого	278/100	147/100	278/100	-	-

Таблица 2. Распределение больных ХГС с различными стадиями фиброза печени в зависимости от ИМТ до начала ПВТ (n=278)**Table 2.** Distribution of chronic hepatitis C (CHC) patients with different fibrosis stages according to their BMI before AVT (n=278)

ИМТ	Стадии фиброза печени, абс./%					p-value
	F0	F1	F2	F3	F4	
Нормальная масса тела	22/55	33/38	19/34	9/27	10/16	0,0012
Предожирение	9/22	42/49	20/36	12/37	25/40	0,0870
Ожирение 1-й степени	8/20	9/10	8/14	8/24	13/21	0,2608
Ожирение 2-й степени	1/3	2/2	6/11	1/3	6/10	0,1141
Ожирение 3-й степени	0/0	1/1	3/5	3/9	8/13	0,0292
Итого	40/100	87/100	56/100	33/100	62 /100	-

Таблица 3. Распределение больных ХГС с различными стадиями фиброза печени в зависимости от ИМТ в отдаленном периоде после достижения УВО (n=278)**Table 3.** Distribution of CHC patients with different fibrosis stages according to their BMI after long-term period following SVR (n=278)

ИМТ	Стадии фиброза печени, абс./%					p-value
	F0	F1	F2	F3	F4	
Нормальная масса тела	60/36	11/23	2/10	3/23	1/3	0,0007
Предожирение	66/40	20/41	10/48	6/46	5/17	0,1177
Ожирение 1-й степени	31/19	10/20	6/28	2/15	9/30	0,5670
Ожирение 2-й степени	5/3	7/14	2/10	1/8	11/37	<0,0001
Ожирение 3-й степени	3/2	1/2	1/4	1/8	4/13	0,0286
Итого	165/100	49/100	21/100	13/100	30/100	-

Динамика выраженности патологических изменений в ткани печени оценивалась по результатам ТФ, полученных до начала ПВТ и при обследованиях в рамках протокола исследования после достижения УВО. До лечения стадии фиброза печени определены в 100% случаев, диагностика стеатоза печени проведена 59% (n=164) пациентам – из них у 10% (n=17) не определялась степень его выраженности. При динамическом наблюдении после достижения УВО сочетанная диагностика фиброза и стеатоза печени проводилась всем пациентам.

Для оценки текущего клинического статуса пациента анализировались представленные результаты обследований, проводимых в амбулаторно-поликлинических учреждениях в соответствии с национальными стандартами специализированной медицинской помощи больным ХГС.

Статистический анализ. Поскольку переменные в анализируемой выборке имеют нормальное распределение (оценка с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, так как $n > 50$), количественные показатели представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD); для их сравнения использовали t-критерий Стьюдента для связанных и несвязанных совокупностей. Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и долей, выраженных в процентах; для их сравнения использовали критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Для количественной оценки зависимости вероятности исхода от наличия фактора рассчитывали отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Статистически значимый уровень – $p < 0,05$.

Результаты

На момент окончания исследования:

- средний возраст пациентов – 49 ± 11 лет, преобладание мужчин (53%; $n=146$);
- доля лиц с ожирением 34% ($n=94$): средний возраст – 53 ± 10 лет, преобладание женщин (57%; $n=54$).

Как до начала терапии ($27,8 \pm 5,7$ кг/м²), так и на конец исследования ($28,4 \pm 5,8$ кг/м²) средний ИМТ соответствовал референсным значениям предожирения ($p=0,9412$). При анализе динамики массы тела спустя годы после достижения УВО выявлено:

- отсутствие изменений ИМТ, выходящих за пределы диапазона ИМТ, соответствующего категории массы тела, определенной до начала ПВТ, – у 76% ($n=210$);
- уменьшение ИМТ, выходящее за нижние пределы диапазона ИМТ, соответствующего категории массы тела, определенной до начала ПВТ, – у 7% ($n=20$);
- увеличение ИМТ, выходящее за верхние пределы диапазона ИМТ, соответствующего категории массы тела, определенной до начала ПВТ, – у 17% ($n=48$), из них у 42% ($n=20$) впервые диагностировано ожирение 1–2-й степени.

Распределение пациентов с различным ИМТ до начала ПВТ и спустя годы после достижения УВО в группах больных с известной выраженностью фиброза и стеатоза печени представлено в табл. 1.

В группе больных ХГС с известной стадией фиброза печени как до начала ПВТ, так и спустя годы после достижения УВО преимущественно регистрируется повышенный ИМТ (67%; $n=185$ и 72%; $n=201$ соответственно), при этом доля лиц с ожирением спустя годы после лечения стала выше: 28% ($n=77$) и 34% ($n=94$) соответственно ($p=0,1182$). В группе пациентов с известной степенью стеатоза печени еще до начала ПВТ у 73% выявлен повышенный ИМТ, у 36% диагностировано ожирение; при этом после достижения УВО, несмотря на значимое уменьшение больных с ожирением 3-й степени, доля пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² существенно не изменилась ($p=0,0753$).

Результаты, отражающие сочетанную динамику фиброза и стеатоза печени спустя годы после проведенной ПВТ с достижением УВО, представлены на рис. 1.

Длительное наблюдение после достижения УВО в исходе ПВТ, проведенной преимущественно препаратами с прямым противовирусным действием, позволило выявить значимое уменьшение доли пациентов с фиброзом печени (F1–F4: до ПВТ – 85%; $n=238$; после ПВТ – 41%; $n=113$; $p<0,001$), при этом частота выявления стеатоза печени существенно не изменилась (S1–S3: до ПВТ – 64%; $n=94$; после ПВТ – 61%; $n=170$; $p=0,5721$).

Распределение больных ХГС с различными стадиями фиброза в зависимости от ИМТ до начала ПВТ и при долгосрочном мониторинге после достижения УВО представлено в табл. 2, 3.

При динамическом наблюдении пациентов после достижения УВО уменьшилась доля лиц с нормальным ИМТ во всех подгруппах, при этом статистически значимое снижение выявлено в группе пациентов с F0 ($p=0,0309$) и F2 ($p=0,0322$). Стадии фиброза печени $<F2$ достоверно чаще регистрировались у лиц с нормальным ИМТ как до начала ПВТ (59%, 55/93 против 39%, 72/185 при ИМТ ≥ 25 кг/м²; $p=0,0014$), так и в отдаленном периоде после ее успешного завершения (92%, 71/77 против 71%, 143/201 при ИМТ ≥ 25 кг/м²; $p=0,0002$). Напротив, тяжелый фиброз печени F3–F4 значимо чаще диагностировали пациентам с повышенным ИМТ (до ПВТ: 41%, 76/185 против 20%, 19/93

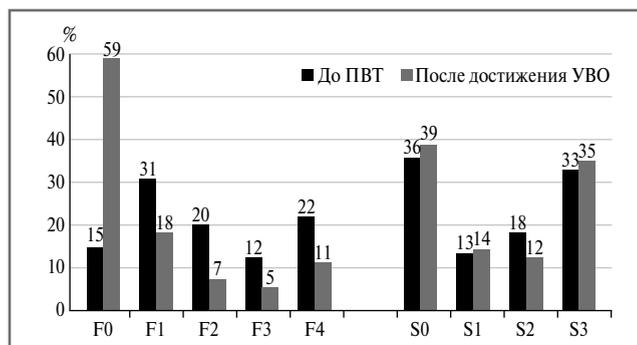


Рис. 1. Динамика фиброза и стеатоза печени в отдаленном периоде после проведенной ПВТ с достижением УВО.

Примечание. При сравнении частоты выявления стадий фиброза печени с F0 по F4 до начала ПВТ и в отдаленном периоде после достижения УВО – $p<0,01$; при сравнении частоты выявления стеатоза печени с S0 по S3 до начала ПВТ и в отдаленном периоде после достижения УВО – $p>0,05$.

Fig. 1. Changes in liver fibrosis and steatosis after a long-term period following AVT that resulted in SVR.

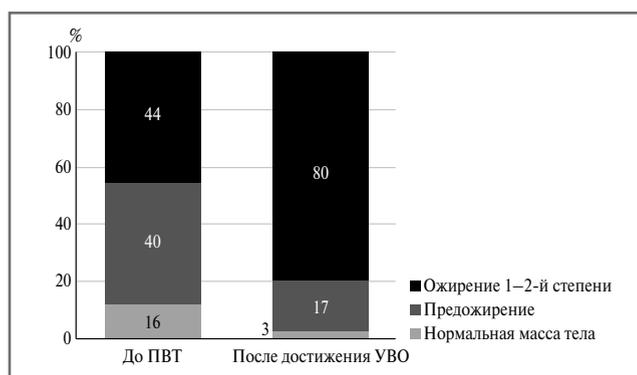


Рис. 2. Распределение пациентов с различным ИМТ в группе пациентов с ЦП до начала ПВТ и в отдаленном периоде после достижения УВО.

Примечание. Сравнение частоты выявления до начала ПВТ и в отдаленном периоде после достижения УВО – при ожирении $p=0,0010$; предожирении $p=0,0233$, нормальной массе тела $p=0,0762$.

Fig. 2. Distribution of patients with different BMI in the cirrhosis group before the start of AVT and after a long-term period following SVR.

при ИМТ <25 кг/м²; $p=0,0006$; после достижения УВО: 19%, 39/201 против 5%, 4/77 при ИМТ <25 кг/м²; $p=0,0034$).

Благодаря проведенной ПВТ существенно уменьшилось число пациентов с тяжелым фиброзом печени (15%; $n=43$ против 34%; $n=95$ до ПВТ; $p<0,0001$), при этом доля пациентов с ожирением 1–3-й степени среди них увеличилась (65%; $n=28$ против 41%; $n=39$ до ПВТ; $p=0,0088$).

При анализе динамики массы тела в группе пациентов с ЦП, у которых, несмотря на эффективность ПВТ, по данным ТФ отсутствовало снижение показателя эластичности печени ниже порогового значения, соответствующего стадии F4, выявлено:

- отсутствие изменений ИМТ у 57% ($n=17$, у всех повышенный ИМТ до начала ПВТ);
- уменьшение ИМТ, выходящее за нижние пределы диапазона ИМТ, соответствующего категории массы тела, определенной до начала ПВТ, – у 13% ($n=4$);

Таблица 4. Распределение пациентов со стеатозом печени в зависимости от ИМТ до начала ПВТ (n=147)**Table 4. Distribution of liver steatosis patients according to their BMI before AVT (n=147)**

ИМТ	Степень стеатоза печени, абс./%					p-value
	S0	S1	S2	S3	F4	
Нормальная масса тела	28/53	6/32	4/15	2/4	0,0013	0,0007
Предожирение	18/34	8/42	14/52	14/29	0,0832	0,1177
Ожирение 1-й степени	5/9	5/26	7/26	13/27	0,1041	0,5670
Ожирение 2-й степени	1/2	0/0	0/0	10/21	0,0018	<0,0001
Ожирение 3-й степени	1/2	0/0	2/7	9/19	0,0116	0,0286
Итого	53/100	19/100	27/100	48/100	–	–

Таблица 5. Распределение пациентов со стеатозом печени в зависимости от ИМТ в отдаленном периоде после достижения УВО (n=278)**Table 5. Distribution of liver steatosis patients according to their BMI after a long-term period following SVR (n=278)**

ИМТ	Степень стеатоза печени, абс./%				p-value
	S0	S1	S2	S3	
Нормальная масса тела	64/59	5/13	6/18	2/2	<0,001
Предожирение	36/33	22/56	16/49	33/34	0,0313
Ожирение 1-й степени	6/6	10/26	8/24	34/35	<0,001
Ожирение 2-й степени	1/1	2/5	2/6	21/21	<0,001
Ожирение 3-й степени	1/1	–	1/3	8/8	0,0327
Итого	108/100	39/100	33/100	98/100	–

Таблица 6. Распределение больных ХГС с наличием и отсутствием жировой инфильтрации печени в зависимости от ИМТ до и после проведения ПВТ**Table 6. Distribution of CHC patients with and without fatty liver according to their BMI before and after AVT**

ИМТ	До начала ПВТ			
	S1–S3 (n=111)	S0 (n=53)	p-value	ОР, 95% ДИ
Повышенный ИМТ, абс./%	96/86	25/47	<0,001	7,168 (3,332–15,422)
Нормальный ИМТ, абс./%	15/14	28/53		
ИМТ	После достижения УВО			
	S1–S3 (n=170)	S0 (n=108)	p-value	ОР, 95% ДИ
Повышенный ИМТ, абс./%	157/92	44/41	<0,001	17,566 (8,867–34,799)
Нормальный ИМТ, абс./%	13/8	64/59		

- увеличение ИМТ, выходящее за верхние пределы диапазона ИМТ, соответствующего категории массы тела, определенной до начала ПВТ, – у 30% (n=9, из них до лечения у 5 – предожирение, у 3 – ожирение, у 1 – нормальная масса тела).

В целом существенную долю составили пациенты с ожирением (рис. 2).

Далее проанализировано распределение больных ХГС со стеатозом печени в зависимости от ИМТ до начала ПВТ и при долгосрочном мониторинге после достижения УВО (табл. 4, 5).

При обследовании стеатоз печени достоверно чаще выявляли у пациентов с повышенным ИМТ, как до начала ПВТ (77%, 82/107 против 30%, 12/40 при ИМТ<25 кг/м²; p<0,0001), так и после достижения УВО (78%, 157/201 против 17%, 13/77 при ИМТ<25 кг/м²; p<0,001) напротив, отсутствие стеатоза печени (S0) значимо чаще регистри-

ровалось при нормальном ИМТ. При анализе выраженности жировой инфильтрации печени в группе пациентов с ИМТ≥25 кг/м² выявлено преобладание доли лиц с клинически значимым стеатозом печени S2–S3, как до начала ПВТ – 64% (n=69) против 12% (n=13) при S1; p<0,0001, – так и в отдаленном периоде после достижения УВО – 61% (n=123) против 17% (n=34) при S1; p<0,0001. В свою очередь выраженный стеатоз печени S2–S3 в группе пациентов с ИМТ≥25 кг/м² статистически достоверно чаще встречался у лиц с ожирением 1–3-й степени (до ПВТ – 77% против 52% при предожирении; p=0,0058; после достижения УВО – 79% против 46% при предожирении; p<0,0001).

При учете 17 пациентов (из них у 82% – повышенный ИМТ) с диагностированным стеатозом печени без уточнения степени его выраженности до начала ПВТ получились сопоставимые данные (табл. 6).

Обсуждение

В настоящее время ведущими показаниями для трансплантации печени являются терминальные стадии ХЗП в исходе НАЖБП, хронических вирусных гепатитов и алкогольной болезни печени. Благодаря высокой эффективности безинтерфероновых режимов ПВТ в последние годы быстро растет популяция больных ХГС с достижением УВО. Однако вызывает обеспокоенность высокая распространенность жировой болезни печени у пациентов спустя годы после успешно проведенной ПВТ, что демонстрируют данные научной литературы и результаты собственных исследований. Считается, что НАЖБП может стать в мире ведущим показанием для трансплантации печени ввиду стремительного роста ее бремени.

Ранее многочисленные исследования продемонстрировали тесную связь ожирения с НАЖБП, в связи с чем в проведенной работе проанализирован ИМТ у пролеченных больных ХГС с различной выраженностью фиброза и стеатоза печени. Выявлена высокая доля пациентов с повышенным ИМТ, как до начала ПВТ, так и в отдаленном периоде после успешно проведенной ПВТ, что отмечают и другие исследователи [11–13].

При динамическом наблюдении у части (17%) пациентов выявлена избыточная прибавка массы тела, что отразилось и на увеличении доли лиц с ожирением. Выявленная доля пациентов с избыточной прибавкой массы тела согласуется с данными А. До и соавт., которые, проанализировав динамику ИМТ после лечения препаратами с прямым противовирусным действием в когорте из 11 469 пациентов с достижением УВО, выявили избыточную прибавку массы тела у 20% [12].

В группе больных ХГС, у которых определена степень выраженности стеатоза печени до начала лечения, доля повышенного ИМТ оказалась исходно выше, чем в общей группе. Это связано с тем, что данное обследование назначалось преимущественно лицам с избыточной массой тела. Обращает на себя внимание достоверное снижение доли лиц с ожирением 3-й степени после достижения УВО, что является отражением результата проводимых бесед с пациентами до начала терапии о роли высокого ИМТ и стеатоза печени в прогрессии ХЗП даже в случае достижения УВО, а также соблюдения рекомендаций о необходимости снижения массы тела.

По данным метаанализа, опубликованного в 2020 г., у 40% больных НАЖБП отсутствовало ожирение, при этом часть из них имели нормальный ИМТ [14]. В проведенном исследовании до начала ПВТ и спустя годы после достижения УВО у пациентов с нормальным ИМТ также диагностирован стеатоз печени различной выраженности. Показано, что как у людей с ожирением, так и у худых пациентов возможно прогрессирование НАЖБП, а также развитие сопутствующих метаболических заболеваний и сердечно-сосудистой патологии [15]. В связи с изложенным отсутствие повышенного ИМТ у пациента не должно исключать его из скрининга жировой болезни печени при наблюдении больных ХГС, в том числе после достижения УВО.

Глобальная эпидемия ожирения будет способствовать росту социально-экономического бремени НАЖБП, в связи с чем следует активно выявлять пациентов с жировой инфильтрацией печени, что позволит предотвращать про-

грессирование заболевания до ЦП. Как показало проведенное исследование, достигнут существенный регресс фиброза печени у больных ХГС после успешно проведенной ПВТ, в том числе в группе пациентов с тяжелым фиброзом печени (F3–F4) и при наличии ожирения. К сожалению, отсутствует аналогичная динамика жировой инфильтрации печени, поэтому независимо от исходного статуса больного ХГС до начала ПВТ диагностика стеатоза печени после успешно проведенной ПВТ имеет реальную клиническую значимость.

Заключение

Эффективная терапия ХГС снижает риск развития неблагоприятных исходов заболевания и смертность, обусловленную HCV-инфекцией, однако недооценка существующих факторов риска дальнейшей прогрессии ХЗП будет нивелировать преимущества, полученные от достижения УВО. Несмотря на успешно проведенную терапию ХГС, у больных с повышенным ИМТ и в первую очередь с ожирением сохраняется риск прогрессии ХЗП. Проведенный анализ свидетельствует о важности долгосрочной оценки динамики фиброза и стеатоза печени в сочетании с ИМТ у больных ХГС после успешно проведенной ПВТ, а также необходимости консультирования пациентов по изменению образа жизни для снижения избыточной массы тела и предотвращения увеличения массы тела. Необходимы разработка эффективной стратегии комплекса мер по стратификации риска неблагоприятных исходов ХЗП у больных ХГС после достижения УВО и осведомленность об этом врачей первичного звена.

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

ИМТ – индекс массы тела

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ПВТ – противовирусная терапия

ТФ – транзитная фиброэластометрия

УВО – устойчивый вирусологический ответ

ХГС – хронический гепатит С

ХЗП – хронические заболевания печени

ЦП – цирроз печени

HCV – вирус гепатита С

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mazzaro C, Quartuccio L, Adinolfi LE, et al. A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy. *Viruses*. 2021;13(11):2249. DOI:10.3390/v13112249
2. Mohanty A, Salameh S, Butt AA. Impact of Direct Acting Antiviral Agent Therapy upon Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2019;16:389-94. DOI:10.1007/s11904-019-00466-1
3. Chan A, Patel K, Naggie S. Genotype 3 Infection – The Last Stand of Hepatitis C Virus. *Drugs*. 2017;77(2):131-44. DOI:10.1007/s40265-016-0685-x
4. Ando Y, Jou JH. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates. *Clin Liver Dis*. 2021;17(1):23-8. DOI:10.1002/cld.1045
5. Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(2):175-94. DOI:10.1038/ajg.2017.469
6. Hu KQ, Kyulo NL, Esrailian E, et al. Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States. *J Hepatol*. 2004;40:147-54. DOI:10.1016/S0168-8278(03)00479-3
7. Жданов К.В., Карякин С.С., Козлов К.В., и др. Хронический гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени. Основные аспекты патогенеза. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2018;20(1):216-21 [Zhdanov KV, Karyakin SS, Kozlov KV, et al. Chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. Main aspects of pathogenesis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;20(1):216-21 (in Russian)]. DOI:10.17816/brmma12326
8. Chaudhari R, Sherouk F, Ashik S, Pappachan JM. Metabolic complications of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2021;27(13):1267-82. DOI:10.3748/wjg.v27.i13.1267
9. Lanini S, Scognamiglio P, Pisapia R, et al. Recovery of metabolic impairment in patients who cleared chronic hepatitis C infection after direct-acting antiviral therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53:559-63. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2018.11.024
10. Информационный бюллетень ВОЗ. Ожирение и избыточный вес. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Ссылка активна на 02.02.2023 [World Health Organization. Fact sheets. Obesity and Overweight. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: 02.02.2023 (in Russian)].
11. Schlevogt B, Boeker KHW, Mauss S, et al. Weight Gain after Interferon-Free Treatment of Chronic Hepatitis C – Results from the German Hepatitis C-Registry (DHC-R). *Biomedicines*. 2021;9(10):1495. DOI:10.3390/biomedicines9101495
12. Do A, Esserman DA, Krishnan S, et al. Excess Weight Gain After Cure of Hepatitis C Infection with Direct-Acting Antivirals. *J Gen Intern Med*. 2020;35:2025-34. DOI:10.1007/s11606-020-05782-6
13. El Kassas M, Alborae M, Naguib M, et al. A significant upsurge of body mass index in patients with chronic hepatitis C successfully treated with direct-acting antiviral regimens. *Turk J Gastroenterol*. 2019;30(8):708-13. DOI:10.5152/tjg.2019.18514
14. Ye Q, Zou B, Yeo YH, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(8):739-52. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30077-7
15. Younes R, Govaere O, Petta S, et al. Caucasian lean subjects with non-alcoholic fatty liver disease share long-term prognosis of non-lean: time for reappraisal of BMI-driven approach? *Gut*. 2022;71(2):382-90. DOI:10.1136/gutjnl-2020-322564

Статья поступила в редакцию/The article received: 15.02.2023



OMNIDOCTOR.RU



Использование контролируемого параметра затухания ультразвукового сигнала для диагностики неалкогольной жировой болезни печени

А.А. Гончаров[✉], А.Н. Сасунова, В.И. Пилипенко, В.А. Исаков

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

Аннотация

Цель. Изучить эффективность использования транзientной эластографии с контролируемой вибрацией (VCTE) с контролируемым параметром затухания (CAP) в популяции пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ базы данных пациентов с НАЖБП, сформированной в период с 2021 по 2023 г. Оценка VCTE с CAP проводилась при помощи двух эластографов – FibroScan 530[®] и FibroScan 630 Expert[®]. Оценивались данные ультразвукового исследования (УЗИ) печени, показатели биохимического анализа крови, липидного и углеводного обмена, вычислялись индексы HSI, FLI, проведена оценка риска НАЖБП согласно шкалам БААТ и NAFLD-LFS.

Результаты. Конечном анализу оказались доступны данные 1081 пациента (385 – в группе простого стеатоза, 274 – в группе неалкогольного стеатогепатита, 422 – контрольная группа). Чувствительность и специфичность УЗИ для диагностики стеатоза печени составили 94,6 и 63,7% соответственно по сравнению с VCTE с CAP. Диагностика стеатоза печени при помощи индексов и шкал показала чувствительность и специфичность HSI: 97,9 и 60,1% (AUROC 0,90), FLI: 92,5 и 85,3% (AUROC 0,93), БААТ: 76,6 и 73,5% (AUROC 0,82), NAFLD-LFS: 56,7 и 81,8% (AUROC 0,85).

Заключение. Подтверждена высокая чувствительность УЗИ в диагностике стеатоза печени, однако его специфичность оказалась низкой по сравнению с VCTE с CAP. Из изученных в исследовании индексов и шкал наилучшими показателями чувствительности и специфичности в отношении диагностики стеатоза печени обладал индекс HSI. Комбинация УЗИ печени и индекса HSI может быть использована для первичного скрининга стеатоза печени, однако для формирования диагноза необходимо использование более точных методов, сочетающих в себе диагностику как стеатоза, так и фиброза печени.

Ключевые слова: CAP, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, VCTE

Для цитирования: Гончаров А.А., Сасунова А.Н., Пилипенко В.И., Исаков В.А. Использование контролируемого параметра затухания ультразвукового сигнала для диагностики неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив.* 2023;95(8):641–647. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202348

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Use of a controlled attenuation parameter for the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease

Alexey A. Goncharov[✉], Armida N. Sasunova, Vladimir I. Pilipenko, Vasily A. Isakov

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

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy of vibration-controlled transient elastography (VCTE) with a controlled attenuation parameter (CAP) in a population of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and to compare to US and different non-invasive indices.

Materials and methods. Single center NAFLD patients' database of 2021–2023 years was retrospectively analysed. Data of VCTE evaluation with CAP (FibroScan 530[®] and FibroScan 630 Expert[®]) as well as liver US examination results and values of HSI, FLI, BAAT and NAFLD-LFS were extracted. AUROCs for all methods used were constructed and sensitivity and specificity analysis was performed.

Results. The data of 1081 patients were available for analysis (385 with steatosis, 274 with NASH, 422 without NAFLD as a control). Ultrasound examination in the diagnosis of liver steatosis compared to VCTE with CAP showed sensitivity and specificity of 94.6 and 63.7%, respectively. Diagnosis of liver steatosis using indices and scales showed sensitivity and specificity of HSI: 97.9 and 60.1% (AUROC 0.90), FLI: 92.5 and 85.3% (AUROC 0.93), BAAT: 76.6 and 73.5% (AUROC 0.82), NAFLD-LFS: 56.7 and 81.8% (AUROC 0.85).

Conclusion. The sensitivity of the US of the liver was consistent with previous studies, but the specificity was low. The HSI index had the best indicators of sensitivity and specificity in relation to the diagnosis of liver steatosis. Combination of liver US and HSI can be used in screening of liver steatosis, however, for the complete diagnosis better tools which can simultaneously evaluate liver steatosis and fibrosis should be used.

Keywords: CAP, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, VCTE

For citation: Goncharov AA, Sasunova AN, Pilipenko VI, Isakov VA. Use of a controlled attenuation parameter for the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(8):641–647. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202348

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гончаров Алексей Александрович – аспирант отд-ния гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии. Тел.: +7(950)449-08-33; e-mail: thisalexis@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8099-8602

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

Пилипенко Владимир Иванович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гастроэнтерологии и гепатологии. ORCID: 0000-0001-5632-1880

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

[✉]Alexey A. Goncharov. E-mail: thisalexis@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8099-8602

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

Vladimir I. Pilipenko. ORCID: 0000-0001-5632-1880

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

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из наиболее распространенных болезней печени. НАЖБП характеризуется накоплением избыточного макро-везикулярного нейтрального жира (>5% гепатоцитов) при отсутствии другой причины: хронический вирусный гепатит, использование гепатотоксичных лекарственных средств, хроническое употребление алкоголя, аутоиммунный гепатит [1].

Метаанализ исследований, опубликованных в период с 1990 по 2015 г., показал, что глобальная распространенность НАЖБП составляла порядка 25% с различиями в распространенности по регионам мира [2]: страны Ближнего Востока и Южной Америки – 30%, страны Азии: 5–30%, в Европе – 29,8%, Южной и Северной Америке – 35,7 и 35,3% соответственно [3]. Также существует связь между годом публикации исследования и увеличением распространенности НАЖБП во всем мире (с 15% в 2005 г. до 25% в 2010 г.) [4].

НАЖБП, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз печени связаны с избыточной смертностью от всех причин. Смертность при НАЖБП связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями: инфарктом миокарда, ишемическим инсультом, гипертонией [4–6]. При НАЖБП повышен риск возникновения злокачественных опухолей, как печеночной, так и внепеченочной локализации [7].

В связи со сказанным диагностика НАЖБП является важной задачей. Существует множество подходов к диагностике стеатоза и фиброза печени, имеющих как недостатки, так и достоинства. «Золотым стандартом» признана биопсия печени, однако ограниченный объем биоптата, требования к забору и анализу материала, инвазивность и субъективность интерпретации результатов приводят к ограниченности использования в широкой клинической практике. Субъективностью также страдают ультразвуковые методы [8]. Магнитно-резонансная томография демонстрирует высокую чувствительность и специфичность [9], но дороговизна применения, высокие требования к ресурсам учреждения делают использование магнитно-резонансной томографии в рутинной клинической практике нерентабельным. В настоящее время часто используют индексы стеатоза и фиброза, основанные на простых показателях анализа крови. Однако ограничением этих методов является возможность ложноотрицательных результатов в популяции людей без метаболических факторов риска [8].

Соответственно, для эффективной диагностики стеатоза и фиброза требуется относительно дешевый, не требующий больших ресурсов и простой в использовании метод, который бы сочетал достоинства методов медицинской визуализации и серологических индексов.

Транзиентная эластография является общеизвестным, широко используемым и рекомендованным методом для диагностики фиброза печени при НАЖБП, вирусных гепатитах В и С [10–12]. Транзиентная эластография с контролируемой вибрацией (VCTE) – модификация транзиентной эластографии, в которой чувствительность УЗ-датчика контролируется через отслеживание распространения сдвиговой волны внутри печени. VCTE неинвазивен, быстр в выполнении, имеет высокую чувствительность и специфичность при диагностике фиброза печени. Однако наличие ожирения способно снизить достоверность результатов исследования за счет увеличения толщины подкожной жировой клетчатки, что требует использования специального XL-датчика [13, 14].

В 2010 г. в дополнение к VCTE предложена технология контролируемого параметра затухания (CAP) [15]. CAP –

неинвазивный метод диагностики стеатоза печени, основанный на измерении УЗ-затухания. Значения AUROC CAP при диагностике легкого, умеренного и тяжелого стеатоза составили 0,96, 0,82 и 0,70 соответственно [16].

В соответствии с этим **целью работы** является изучение эффективности использования VCTE с CAP в популяции пациентов с НАЖБП.

Материалы и методы

В качестве материала исследования использованы данные обследования 1245 пациентов ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи» в период с 2021 по 2023 г. Предварительно от всех участников получено письменное информированное согласие. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи» (протокол этического комитета №6 от 08.09.2022), в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964 г.) и ее последующими поправками.

В контрольную группу включены люди с CAP < 248 дБ/м, эластичностью печени (LSM) < 6,5 кПа, отсутствием хронических заболеваний печени. Простой стеатоз диагностирован на основании отсутствия заболеваний печени другой этиологии, CAP ≥ 248 дБ/м, LSM < 6,5 кПа. Стадии простого стеатоза по CAP определены: S1: 248–267; S2: 268–279; S3: ≥ 280. НАСГ диагностирован на основании отсутствия заболеваний печени другой этиологии, CAP ≥ 248 дБ/м, LSM ≥ 6,5 кПа и/или аланинаминотрансфераза (АЛТ) ≥ 40 при двух измерениях в течение 6 мес. Интерпретация данных LSM и CAP основана на данных E. Tsochatzis и соавт. [17] и T. Karlas и соавт. [18] соответственно. Из анализа исключались люди с подтвержденными вирусными гепатитами В и С, аутоиммунным гепатитом, первичным билиарным холангитом, люди с результатами AUDIT выше 7 баллов для женщин, 8 для мужчин, люди с CAP < 248 дБ/м и LSM > 6,5 кПа (**рис. 1**).

VCTE с CAP (Fibroscan®, EchoSens, Paris) выполнялась пациентам натощак по стандартному протоколу, в соответствии с рекомендациями производителя при помощи двух эластографов: FibroScan 530® и FibroScan 630 Expert®. В зависимости от конституции пациента использовались датчики M или XL. LSM оценивалась по 10 удачным измерениям. Вариабельность LSM оценивалась по соотношению интерквартильного размаха (LSM IQR) и медианного показателя (LSM IQR/Median). Полученные результаты измерений не включались в анализ, если присутствовал по крайней мере один из следующих признаков: < 10 удачных измерений, < 60% удачных измерений, IQR/Median ≥ 0,30.

Используемые индексы включали индексы стеатоза печени HSI и FLI, шкалу стеатоза печени (NAFLD liver fat score), ВААТ. Индексы рассчитаны в соответствии с опубликованными алгоритмами. ВААТ рассчитывается путем суммирования показателей индекса массы тела (ИМТ) ≥ 28 (1 балл), возраст ≥ 50 лет (1 балл), АЛТ ≥ 80 (1 балл) и триглицериды (ТГ) ≥ 1,7 ммоль/л. Пороговые значения для контроля и НАЖБП составили < 30 и > 36 для HSI, < 30 и > 60 для FLI, < 2 и > 2 для ВААТ, ≤ -0,640 и > -0,640 для NAFLD-LFS [19, 20].

$$HSI = 8 \times \text{АЛТ} / \text{АСТ} + \text{ИМТ} + \text{сахарный диабет 2-го типа (да=2/нет=0)} + \text{женщина (да=2/нет=0)}$$

$$FLI = e^y / (1 + e^y) \times 100, \text{ где } y = 0,953 \times \ln$$

$$(\text{триглицериды, мг/дл}) + 0,139 \times \text{ИМТ} + 0,718 \times \ln(\text{ГГТТ}) + 0,053 \times \text{объем талии (см)} - 15,745$$

$$NAFLD-LFS = -2,89 + 1,18 \times \text{метаболический}$$

$$\text{синдром (да=1/нет=0)} + 0,45 \times \text{сахарный диабет 2-го типа (да=2/нет=0)} + 0,04 \times \text{АСТ} / (\text{U/l}) - 0,94 \times \text{АСТ} / \text{АЛТ}$$

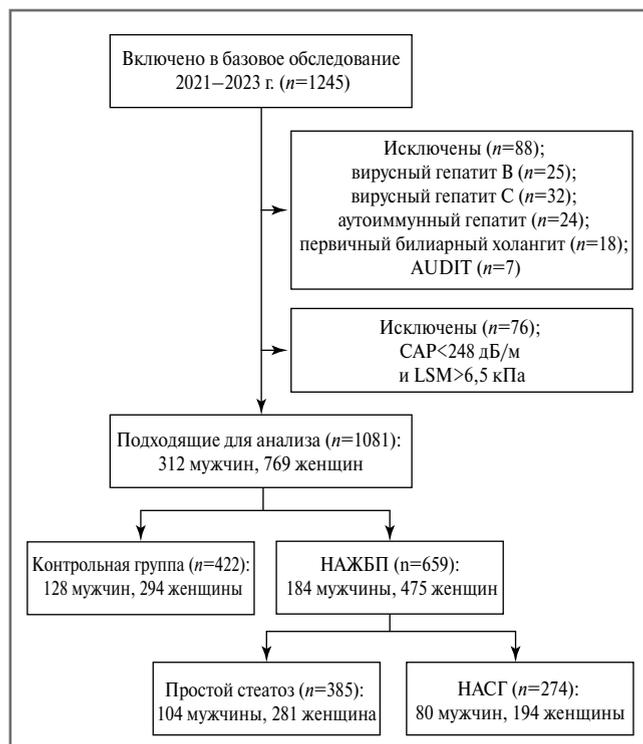


Рис. 1. Алгоритм отбора пациентов в исследование.

Fig. 1. Algorithm of patient selection in the study.

Таблица 1. Характеристики исследованной популяции (n=1081)

Table 1. Characteristics of the studied population (n=1081)

Характеристика	Контрольная группа (n=422)	Простой стеатоз (n=385)	НАСГ (n=274)
Женщины/мужчины, абс. (%)	294 (69,7)/128 (30,3)	281 (72,7)/104 (27,3)	194 (70,1)/80 (29,9)
Возраст, лет	49,7±15,8	54,0±13,0	54,6±12,5
Нарушения гликемии (нет/да), абс. (%)	376 (89,1)/46 (10,9)	308 (80,0)/77 (20,0)	152 (55,5)/122 (45,5)
Масса тела, кг	72,6±17,7	96,9±101,1	105,3±71,9
ИМТ, кг/м ²	26,5±10,5	36,3±36,8	44,0±42,6

Таблица 2. Характеристики популяции при стратификации по стадиям стеатоза при простом стеатозе печени в сравнении с контрольной группой (n=807)

Table 2. Population characteristics at the steatosis stage stratification in simple liver steatosis compared to control group (n=807)

Показатель	Контрольная группа, M±m (n=422)	Простой стеатоз (n=385)			p
		1-я степень стеатоза, M±m (n=108)	2-я степень стеатоза, M±m (n=51)	3-я степень стеатоза, M±m (n=226)	
Возраст, лет	49,7±15,8	56,0±14,4	52,7±11,6	53,3±12,5	0,006
Масса тела, кг	72,6±17,7	86,2±16,4	87,3±19,9	90,2±24,1	<0,001
ИМТ, кг/м ²	26,5±10,5	31,1±5,6	32,0±5,0	33,7±6,4	<0,001
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	64,5±21,5	67,6±19,4	67,4±21,9	68,8±22,0	0,2
ГГТП, ЕД/л	28,7±32,4	37,2±35,6	44,1±51,8	39,0±39,9	0,3
Холестерин общий, ммоль/л	5,3±1,3	5,3±1,3	5,5±1,3	5,5±1,3	0,04
ЛПНП, ммоль/л	3,5±1,1	3,7±1,1	3,9±1,1	3,7±1,1	0,4
ТГ, ммоль/л	1,0±0,6	1,3±0,6	1,3±0,5	1,5±0,7	0,001
АЛТ, ЕД/л	24,2±21,0	23,8±16,1	33,7±23,5	33,9±24,0	0,006
АСТ, ЕД/л	23,6±13,0	22,9±12,3	25,9±12,1	27,3±14,0	0,07

Статистические методы: дескриптивная статистика описана в отношении пола, возраста, массы тела, ИМТ (табл. 1). Проверку данных на нормальность распределения проводили с использованием теста Шапиро–Уилка. Статистический анализ при стратификации по степени стеатоза по сравнению с контрольной группой для простого стеатоза (табл. 2) и НАСГ по сравнению с группой простого стеатоза (табл. 3) проводился с использованием рангового дисперсионного анализа Фридмана с определением коэффициента конкордации Кендалла. Различия считались достоверными при p<0,05. Статистические расчеты проводились при помощи Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Для всех показателей рассчитаны средние значения и стандартные отклонения.

Результаты

Характеристика исследованной популяции

В табл. 1 приведены характеристики исследованной популяции со стратификацией показателей по стадиям стеатоза (см. табл. 2). Большинство пациентов – женщины (68,6%). Средний возраст, масса тела и ИМТ составили 52,5±14,5; 89,1±75,1; 34,1±32,9 соответственно. В популяции присутствовали 25 и 32 пациента с вирусными гепатитами В и С соответственно, 18 пациентов – с первичным билиарным холангитом, 24 пациента – с аутоиммунным гепатитом, 7 пациентов – с высокими баллами AUDIT.

При анализе данной популяции оказалось неожиданным то, что достаточно высокий процент пациентов с диагностированным по САР стеатозом печени: от 80,0% при

Таблица 2. Характеристики популяции при стратификации по стадиям стеатоза при простом стеатозе печени в сравнении с контрольной группой ($n=807$). Окончание**Table 2.** Population characteristics at the steatosis stage stratification in simple liver steatosis compared to control group ($n=807$). The ending

Показатель	Контрольная группа, $M \pm t$ ($n=422$)	Простой стеатоз ($n=385$)			p
		1-я степень стеатоза, $M \pm t$ ($n=108$)	2-я степень стеатоза, $M \pm t$ ($n=51$)	3-я степень стеатоза, $M \pm t$ ($n=226$)	
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,7	5,4±1,1	5,3±0,7	5,7±1,4	<0,001
HbA _{1c} , %	5,5±0,6	5,8±0,9	5,7±0,5	6,0±1,0	1,0
LSM, кПа	4,4±1,0	4,7±0,8	4,7±1,0	4,9±0,9	0,002
САР, дБ/м	201,4±32,5	256,8±5,2	273,6±3,5	315,7±28,1	<0,001

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, АСТ – аспаратаминотрансфераза, HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.

Таблица 3. Характеристика популяции НАСГ, стратифицированной по стадиям стеатоза, в сравнении с группой простого стеатоза ($n=659$)**Table 3.** Characterization of the population of non-alcoholic steatohepatitis by stages of steatosis, in comparison with the group of simple steatosis ($n=659$)

Показатель	Простой стеатоз, $M \pm t$ ($n=385$)	НАСГ ($n=274$)			p
		1-я степень стеатоза – НАСГ, $M \pm t$ ($n=31$)	2-я степень стеатоза – НАСГ, $M \pm t$ ($n=22$)	3-я степень стеатоза – НАСГ, $M \pm t$ ($n=221$)	
Возраст, лет	53,3±12,5	55,4±13,5	55±13,4	54,5±12,3	0,3
Масса тела, кг	90,2±23,2	89,5±32,9	93,2±17,7	103,8±34,5	<0,001
ИМТ, кг/м ²	34,9±19,0	35,4±9,5	34,5±6,2	39,7±8,7	<0,001
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	68,8±22,0	67,3±18,7	84,4±42,2	71,2±23,9	0,8
ГГТП, ЕД/л	39,0±40,0	41,8±35	52,1±62,7	49,9±63	0,08
Холестерин общий, ммоль/л	5,5±1,3	5,9±1,6	5,5±1,2	5,2±1,3	0,2
ЛПНП, ммоль/л	3,7±1,1	4±1,2	3,5±1,1	3,5±1,1	0,3
ТГ, ммоль/л	1,5±0,7	1,5±0,8	1,6±1,0	1,7±1,0	0,6
АЛТ, ЕД/л	33,9±24,0	30,6±20,0	39,8±37,1	43,3±34,7	0,1
АСТ, ЕД/л	27,3±14,0	26±10,1	32,7±21,4	35,2±30,2	0,6
Глюкоза, ммоль/л	5,7±1,4	5,8±2,0	5,9±2,1	6,2±1,8	0,03
HbA _{1c} , %	6,0±1,0	6,1±1,4	6,1±0,9	6,2±1,2	0,3
LSM, кПа	4,9±0,9	13,4±13,4	13,1±14,6	11,5±8,4	<0,001
САР, дБ/м	315,7±28,0	258,2±6,5	273±4,2	337,3±35,6	<0,001

простом стеатозе и до 55,5% при НАСГ не имели нарушенный гликемии (см. табл. 1).

В табл. 2 представлены антропометрические и биохимические характеристики контрольной группы и группы простого стеатоза, разделенной на 3 группы в соответствии со степенью стеатоза печени. Среди 385 пациентов с простым стеатозом у 108 (28%) выявлена 1-я степень стеатоза, у 51 (13%) – 2-я, у 226 (59%) – 3-я.

В табл. 3 представлены антропометрические и биохимические характеристики группы простого стеатоза и группы НАСГ, разделенной на 3 группы в соответствии со степенью стеатоза по данным САР. Тем не менее оказалось, что степень стеатоза сама по себе не является предиктором НАСГ, так как средние значения САР в группе с простым стеатозом были достаточно высокими.

Сравнительная характеристика ультразвукового исследования печени и VSTE с САР

В большинстве предыдущих исследований «золотым стандартом» диагностики стеатоза печени была биопсия с гистологической верификацией НАЖБП, в то время как в данном исследовании «золотым стандартом» является VSTE с САР, поскольку в рутинной клинической практике проведение биопсии печени затруднено. Традиционно наличие или отсутствие стеатоза оценивается по ультразвуковому исследованию (УЗИ). В связи с этим мы сравнили эффективность выявления стеатоза с помощью УЗИ и VSTE с САР.

Табл. 4 содержит данные по сравнению УЗИ печени и САР при диагностике стеатоза печени. Показатели чувствительности УЗИ (94,6%) сопоставимы с предыдущими исследовани-

Таблица 4. Сравнительная характеристика VCTE с CAP как «золотого стандарта» и УЗИ печени в качестве метода диагностики стеатоза печени (n=712)

Table 4. Comparative characteristic of VCTE with CAP and ultrasound of liver as a method of liver steatosis diagnosis (n=712)

CAP	УЗИ		
	стеатоз	отсутствие стеатоза	всего
S1S2S3	404	22	426
S0	106	180	286
Всего	510	202	712

Таблица 5. Характеристика индексов и шкал стеатоза печени как диагностических тестов по сравнению CAP в диагностике стеатоза печени

Table 5. Characteristic of liver steatosis indices and scales compared to controlled attenuation parameter in liver steatosis diagnosis

	HSI (n=956)	FLI (n=209)	BAAT (n=232)	NAFLD- LFS (n=182)
	S1S2S3 vs. S0			
Чувствительность, %	97,9	92,5	76,6	56,7
Специфичность, %	60,1	85,3	73,5	81,8
AUROC	0,90	0,93	0,82	0,85

ями [21, 22]. Однако показатели специфичности (63,7%) продемонстрировали резкое отличие, что говорит о том, что УЗИ показывает сниженную способность в верификации отсутствия стеатоза по сравнению с CAP и относительно высокое количество ложноположительных результатов.

Сравнительное исследование индексов стеатоза печени и VCTE с CAP

Альтернативным методом диагностики стеатоза печени являются индексы, которые включают в себя антропометрические показатели, показатели общего и биохимического анализов крови. В связи с этим нами предпринято сравнительное исследование эффективности выявления стеатоза при помощи HSI, FLI, BAAT, NAFLD-LFS и CAP.

В табл. 5 приведены результаты анализа сравнительной эффективности индексов HSI, FLI и шкал BAAT, NAFLD-LFS при диагностике стеатоза печени в сравнении с CAP на общей популяции пациентов. Площадь под кривой ROC составила 0,90, 0,93, 0,82, 0,85 для HSI, FLI, BAAT, NAFLD-LFS соответственно (рис. 2).

Как видно из табл. 5 и рис. 2, наилучшими показателями чувствительности и специфичности в отношении диагностики стеатоза печени обладает FLI, а худшими – BAAT и NAFLD-LFS.

Обсуждение

Проведенное нами исследование является первым сравнительным изучением эффективности наиболее распространенных методов диагностики НАЖБП в российской популяции по сравнению с VCTE с CAP на репрезентативной выборке пациентов. Анализ полученных нами

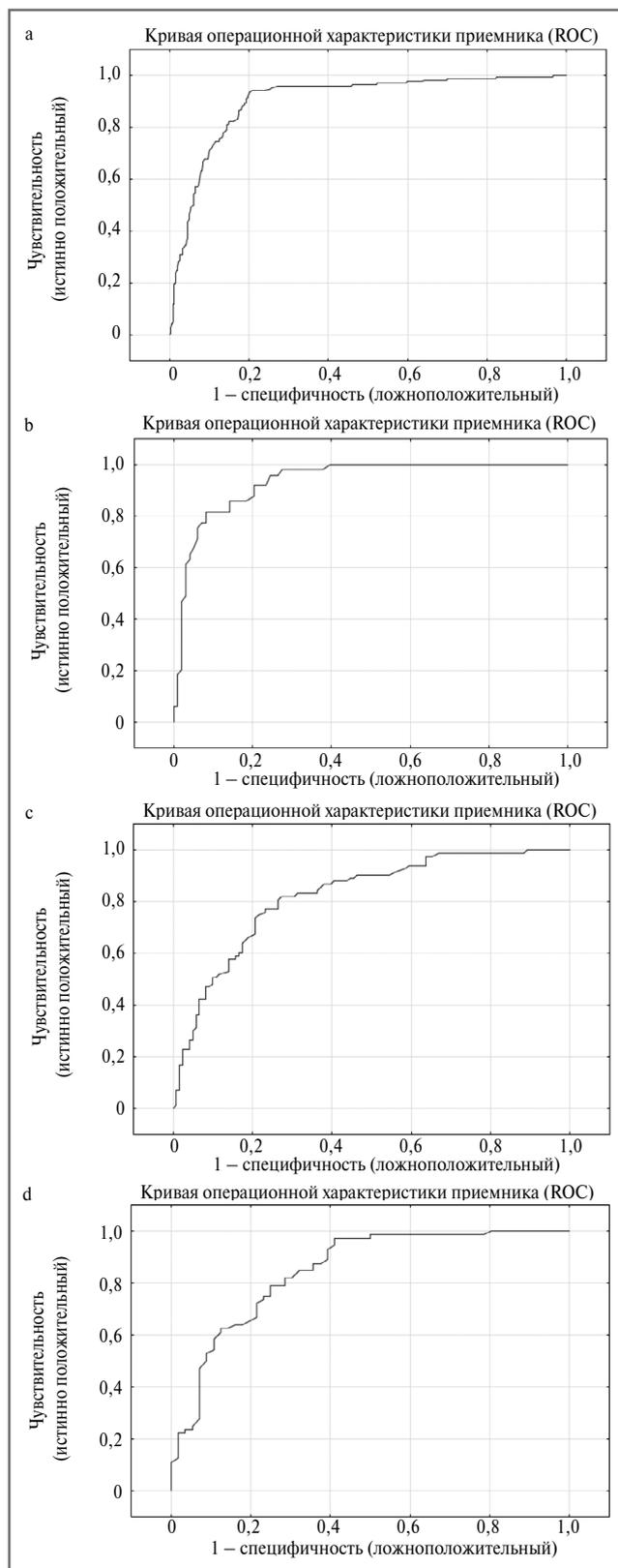


Рис. 2. Сравнение ROC-кривых индексов и шкал у пациентов со стеатозом печени по VCTE с CAP (a: HSI, b: FLI, шкалы: c: BAAT, d: NAFLD-LFS).

Fig. 2. Comparison of ROC-curves of indices and scales in patients with liver steatosis by VCTE with CAP (a: HSI, b: FLI, scales: c: BAAT, d: NAFLD-LFS).

результатов показал, что УЗИ обладает высокой чувствительностью относительно стеатоза печени, УЗИ не смогло обнаружить наличие стеатоза всего лишь у 5% тех, у кого стеатоз диагностирован с помощью САР (см. табл. 4), однако специфичность метода УЗИ была низкой: из тех, у кого по данным САР стеатоза печени не было, в 37% случаев УЗИ выявляло его признаки. Объяснением этому феномену служит визуальный характер оценки стеатоза при УЗИ. Врач определяет, насколько по цвету ткань печени отличается от референтных органов брюшной полости, образно говоря, специалист пытается отличить 50 оттенков серого и на этом основании выносит суждение, есть стеатоз печени или нет. На конечный результат оказывает влияние множество факторов: освещенность в кабинете УЗИ, опыт специалиста, качество монитора и т.п. При увеличении массы тела, особенно при ожирении, плотность других органов брюшной полости также изменяется, поскольку нейтральный жир может накапливаться во многих паренхиматозных органах, что может затруднять интерпретацию того, насколько ткань печени выглядит более «серой» по сравнению с ними. Таким образом, можно заключить, что использование УЗИ в качестве первичного метода выявления стеатоза печени оправдано, учитывая его простоту и широкую распространенность, однако, учитывая низкую специфичность, следует рекомендовать выполнить подтверждающее исследование альтернативным методом.

В последние годы таким альтернативным методом диагностики НАЖБП выступают различные индексы и шкалы, основанные на исследовании показателей крови [19]. Они получили широкое распространение ввиду своей простоты и доступности, так как в большинстве случаев в их основе лежат показатели, рутинно выполняющиеся при подозрении на заболевание печени или нарушения обмена веществ. Некоторые из них достаточно хорошо изучены, и их эффективность доказана в контролируемых исследованиях [19]. Существенным недостатком таких тестов, как и при использовании УЗИ, является то, что они не дают представление о степени стеатоза, что немаловажно для прогноза течения заболевания и назначения терапии, а только констатируют его наличие. Проведенный нами сравнительный анализ эффективности 4 наиболее известных тестов наличия стеатоза в сравнении с VCTE с САР показал, что наилучшим оказался индекс FLI с 7,4% ложноотрицательных и 14,6% ложноположительных значений. У остальных проанализированных тестов эти показатели были существенно хуже. Это позволяет рекомендовать его для использования в качестве дополнительного теста после исследования УЗИ в случае получения положительного результата. При этом он доступен, так как из биохимических исследований в нем используется только значение ТГ сыворотки крови.

Важным результатом нашего исследования оказалось отсутствие связи между выраженностью стеатоза и наличием стеатогепатита. Как видно из полученных данных, средние значения САР достоверно выше у больных со стеатозом печени, нежели в подгруппах пациентов с НАСГ. У значительной части из них выявлялся стеатоз 1 или 2-й степени. Это свидетельствует в пользу того, что в настоящее время просто констатации наличия стеатоза недостаточно ни для формулировки клинического диагноза, ни для выработки адекватной тактики лечения. Одновременное определение выраженности стеатоза и фиброза печени у больных НАСГ позволяет

выделить именно ту подгруппу пациентов, у которой наиболее высоки риски как прогрессирования заболевания печени, так и смерти и инвалидизации от внепеченочных заболеваний [4–7]. В связи с этим представляется целесообразным использовать УЗИ печени в качестве скринингового метода, с подтверждением стеатоза печени альтернативным методом, а для определения клинической формы НАЖБП использовать VCTE с САР или иные методы медицинской визуализации. Данный подход сегодня рекомендован ведущими ассоциациями гепатологов [8].

Таким образом, VCTE с САР позволяет с высокой точностью одновременно определять степень стеатоза и фиброза печени, однако УЗИ, а также индексы и шкалы, основанные на показателях крови и антропометрии, имеют меньшую чувствительность и специфичность, что позволяет использовать их в комбинации для массового скрининга НАЖБП. Тем не менее для полного клинического диагноза НАЖБП необходима информация о выраженности стеатоза и фиброза печени, которая может быть получена при биопсии печени или при VCTE с САР.

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи» (№6 от 08.09.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Protocol 6 of 08.09.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Эта работа была поддержана исследовательским фондом (грант Российского научного фонда №19-76-30014-П).

Funding source. The research was supported by the research fund (Grant of the Russian Scientific Fund 19-76-30014-П).

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

ИМТ – индекс массы тела

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

ТГ – триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

CAP – контролируемый параметр затухания

LSM – эластичность печени

VCTE – транзитная эластография с контролируемой вибрацией

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zoonosis ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-47. DOI:10.1097/HEP.0000000000000004
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. DOI:10.1002/hep.28431
- Le MH, Yeo YH, Li X, et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;S1542-3565(21):01280-5. DOI:10.1016/j.cgh.2021.12.002
- Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:16. DOI:10.21037/tgh.2019.09.08
- Ciardullo S, Grassi G, Mancina G, Perseghin G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022;34(4):365-71. DOI:10.1097/MEG.0000000000002299
- Alon L, Corica B, Raparelli V, et al. Risk of cardiovascular events in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(6):938-46. DOI:10.1093/eurjpc/zwab212
- Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of incident extrahepatic cancers: a meta-analysis of observational cohort studies. *Gut*. 2022;71(4):778-88. DOI:10.1136/gutjnl-2021-324191
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016;59(6):1121-40. DOI:10.1007/s00125-016-3902-y
- Nogami A, Yoneda M, Iwaki M, et al. Diagnostic comparison of vibration-controlled transient elastography and MRI techniques in overweight and obese patients with NAFLD. *Sci Rep*. 2022;12(1):21925. DOI:10.1038/s41598-022-25843-6
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;185(1):4-52 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4-52 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71-102 [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016;26(4):71-102 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102
- Клинические рекомендации от 2021 г. «Хронический вирусный гепатит С». Режим доступа: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/khronicheskij-virusnyj-gepatit-s-khvg-s-u-vzroslykh_14028. Ссылка активна на 17.05.2023 [Clinical guidelines from 2021 "Chronic viral hepatitis C". Available at: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/khronicheskij-virusnyj-gepatit-s-khvg-s-u-vzroslykh_14028. Accessed: 17.05.2023 (in Russian)].
- Jiang W, Huang S, Teng H, et al. Diagnostic accuracy of point shear wave elastography and transient elastography for staging hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(8):e021787. DOI:10.1136/bmjopen-2018-021787
- Zhang X, Wong GL, Wong VW. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(2):128-41. DOI:10.3350/cmh.2019.0001n
- Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(11):1825-35. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005
- Pu K, Wang Y, Bai S, et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):51. DOI:10.1186/s12876-019-0961-9
- Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol*. 2011;54(4):650-9. DOI:10.1016/j.jhep.2010.07.033
- Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017;66(5):1022-30. DOI:10.1016/j.jhep.2016.12.022
- Contreras D, González-Rocha A, Clark P, et al. Diagnostic accuracy of blood biomarkers and non-invasive scores for the diagnosis of NAFLD and NASH: Systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2023;28(1):100873. DOI:10.1016/j.aohep.2022.100873
- Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(10):1209-22. DOI:10.1111/apt.12963
- Hernaiz R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082-90. DOI:10.1002/hep.24452
- Leivas G, Maraschin CK, Blume CA, et al. Accuracy of ultrasound diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in patients with classes II and III obesity: A pathological image study. *Obes Res Clin Pract*. 2021;15(5):461-5. DOI:10.1016/j.orcp.2021.09.002

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.07.2023



OMNIDOCTOR.RU

Роль структурно-модифицирующих препаратов в лечении боли в спине

Т.В. Шутеева[✉]

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

Аннотация

Обоснование. Боль в спине сегодня – одна из наиболее актуальных проблем в структуре диагностики и лечения болевых синдромов. Неадекватное лечение боли, даже при благоприятном прогнозе, вызывает ее хронизацию, снижает качество жизни. Наиболее частой причиной вертеброгенных дорсопатий можно назвать остеохондроз позвоночника. Его этиопатогенетической основой являются дегенеративно-дистрофические изменения в межпозвонковых дисках, вовлекающие соседние позвонки, суставно-связочный аппарат позвоночника. Учитывая опыт многолетнего использования хондропротективной терапии в клинической практике, мы осуществили наблюдательное исследование с использованием препарата Амбене Био, с динамической оценкой выраженности болевого синдрома у пациентов с остеохондрозом и болью в спине.

Цель. Изучить динамику выраженности болевого синдрома и его составляющих на фоне Амбене Био у пациентов с болью в спине в сочетании с традиционной терапией, представленной нестероидными противовоспалительными препаратами и миорелаксантами.

Материалы и методы. Наблюдали 51 пациента с хроническим болевым синдромом в нижней части спины длительностью более 3 мес.

Заключение. Полученные в результате наблюдения данные подтвердили высокую эффективность Амбене Био у пациентов с дорсопатиями при альтернирующей схеме лечения (10 внутримышечных инъекций через день по 2 мл).

Ключевые слова: боль в спине, дегенеративно-дистрофические изменения, Амбене Био

Для цитирования: Шутеева Т.В. Роль структурно-модифицирующих препаратов в лечении боли в спине. Терапевтический архив. 2023;95(8):648–651. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202315

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

The role of structure-modifying agents in the treatment of back pain

Tatiana V. Shuteeva[✉]

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Abstract

Background. Back pain is currently one of the most urgent problems within pain syndromes. Inadequate treatment of nonspecific back pain, even with a relatively favorable prognosis, leads to its chronicity and decreases the patient's quality of life. The most common cause of vertebrogenic dorsopathies is spinal osteochondrosis. The etiopathogenetic basis of spinal osteochondrosis is degenerative and dystrophic changes in the intervertebral discs involving adjacent vertebrae, joints, and ligaments. Considering the experience of many years of using chondroprotective therapy in clinical practice, we performed an observational study using Ambene Bio to assess the change of pain severity over time in patients with osteochondrosis and back pain.

Aim. To study the change in the severity of pain and its components in patients with back pain during therapy with Ambene Bio combined with standard therapy (NSAIDs and muscle relaxants).

Materials and methods. Fifty-one patients with chronic lower back pain lasting more than 3 months were included in the study.

Conclusion. The study results confirmed the high efficacy of Ambene Bio in patients with dorsopathies with an alternating treatment regimen (10 IM injections 2 mL every other day).

Keywords: back pain, degenerative and dystrophic changes, Ambene Bio

For citation: Shuteeva TV. The role of structure-modifying agents in the treatment of back pain. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(8):648–651. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202315

Введение

Боль в спине представляет на сегодняшний день одну из наиболее актуальных проблем в структуре диагностики и лечения болевых синдромов. Боль в спине достаточно часто встречается в практической деятельности врачей различных медицинских профилей. По данным российских и зарубежных исследователей, чаще всего медицина сталкивается с хроническими болями опорно-двигательного аппарата, в большей степени – с болью в спине и суставах [1, 2]. Практически до 90% населения испытывали хотя бы один эпизод болей в спине на протяжении жизни [2].

В большинстве случаев боль в спине представляет собой относительно доброкачественную ситуацию, но вы-

сокая частота встречаемости болевого синдрома данной локализации обуславливает тот факт, что на сегодняшний момент он является одной из самых распространенных причин временной нетрудоспособности в группе лиц работоспособного возраста [3]. У большинства пациентов боли купируются в относительно короткий временной промежуток (до 2 нед).

Пациенты, потерявшие трудоспособность из-за боли в спине, возвращаются к работе в среднем в течение 3 мес. На эту группу пациентов тратится до 75% средств, расходуемых на лечение всей боли в спине [3]. Учитывая это, уменьшение протяженности эпизодов боли в спине и меры, направленные на сокращение частоты их развития,

Информация об авторе / Information about the author

✉ Шутеева Татьяна Владимировна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО КГМУ. Тел.: +7(471)235-49-86; e-mail: shuteevatv@kursksmu.net; ORCID: 0000-0002-4009-2638

✉ Tatiana V. Shuteeva. E-mail: shuteevatv@kursksmu.net; ORCID: 0000-0002-4009-2638

являются важной социально-экономической проблемой. Например, в Великобритании ежегодные затраты, обусловленные хронической болью в спине, составляют около 251 млн фунтов стерлингов, в США – примерно 90 млрд долларов, а в Австралии – около 9 млрд долларов [2].

Острая боль в пояснице чаще всего носит неопасный характер и не угрожает жизни пациента, однако необходимо при диагностическом осмотре исключать патологию, которая бы требовала экстренного вмешательства, и задержка в значительной степени ухудшила бы прогноз на восстановление [4]. Неадекватное лечение неспецифической боли в спине, даже при благоприятном прогнозе, вызывает ее хронизацию и способствует снижению качества жизни [2]. Разнообразны причины развития дорсопатий. Факторы риска лежат в плоскостях генетических детерминант, гендерных различий (женский пол). Важную лепту вносят травмы позвоночника, «офисный синдром», курение, лишний вес, гиподинамия [3].

Наиболее частой причиной вертеброгенных дорсопатий можно назвать остеохондроз позвоночника. Его этиопатогенетической основой являются дегенеративно-дистрофические изменения в межпозвонковых дисках, вовлекающие соседние позвонки, суставно-связочный аппарат позвоночника [5]. В самом начале патологический процесс возникает в студенистом ядре межпозвонкового диска, которое теряет влагу, упругость и, соответственно, физиологические функции [6]. Патологические воздействия могут приводить к миграции ядра в направлении фиброзного кольца, могут формироваться секвестры. По тем же причинам фиброзное кольцо становится дефектным, в нем могут возникать трещины. Возможно провисание патологически измененного диска в просвет позвоночного канала (пролапс диска), а проникновение элементов пульпозного ядра через дефектное фиброзное кольцо провоцирует образование грыжи диска [5, 6]. Соответствующие изменения в одном отдельно взятом позвоночном сегменте активируют реактивные процессы со стороны соседних структур (позвонков, связок, мышц, межпозвонковых суставов), изменяют функциональное состояние позвоночного столба. Развитию дорсопатий могут способствовать разные причины, но чаще всего в основе данной патологии лежат два момента: неадекватные перегрузки, отражающиеся на функции позвоночно-двигательного сегмента, и дисбаланс в работе трофических систем [7].

К перегрузкам позвоночно-двигательного сегмента могут приводить разные факторы (нарушения в работе на производстве, занятия конкурентными видами спорта, неадекватные нагрузки в быту). Важная роль отводится в данной ситуации особенностям конституции, генетическим факторам. Все это может негативно сказываться на структуре и функционировании хрящевой ткани, приводя к ее разрушению [8].

Хрящевая ткань является одним из видов соединительной ткани, внешне напоминает гель. Ее объем определяется назначением сустава. Хрящ межпозвонковых суставов представлен подвижными коллагеновыми параллельными пучками. Наряду с коллагеновыми волокнами в состав внеклеточного матрикса входят вода, гиалуроновая кислота и протеингликаны. Такая структура обеспечивает устойчивость при нагрузках, хорошие амортизационные функции при движении. Метаболизм хрящевой ткани осуществляется за счет пассивных механизмов из синовиальной жидкости и сосудистой системы подлежащей кости, носит анаэробный характер. Этим можно объяснить низкий уровень обмена хряща и его компрессионных механизмов [5, 6].

Структурные изменения коллагеновых волокон, межклеточного матрикса, уменьшение содержания эластических волокон в связочном аппарате и сухожилиях, нарастающие атрофические изменения в окружающих мышцах, разрастание в них соединительной ткани способствуют усилению нарушений функции суставов [7].

Главными целями лечения пациентов с болями в спине являются уменьшение интенсивности болей, нарастание объема движений в позвоночном столбе, улучшение показателей качества жизни [8]. Сегодня при лечении пациентов с хронической болью в спине средней интенсивности предпочитают немедикаментозные методы (когнитивно-поведенческую терапию, кинезиотерапевтические методики) [9]. Однако для купирования выраженного болевого синдрома актуальными остаются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые наиболее эффективны в случае как острой, так и хронической боли в спине [10]. НПВС высокоэффективны для купирования болевого синдрома [10], но их длительное применение ограничено сопутствующей коморбидной патологией со стороны сердечно-сосудистой системы, рисками поражения желудочно-кишечного тракта. При хронизации болей наиболее соответствующей является комплексная терапия НПВС, хондромодулирующими средствами (хондропротекторами), миорелаксантами, антидепрессантами, антиконвульсантами [1, 10–12].

В основе клинических эффектов структурно-модифицирующих лекарственных средств лежит способность данной группы препаратов улучшать метаболизм гиалинового хряща. Хондропротекторы обеспечивают регенерацию хряща, в основе чего лежит восстановление хондроцитов и соединительной ткани [13]. Структурно-модифицирующие препараты снижают активность ферментов, провоцирующих дегенеративные изменения в межпозвонковых дисках, и активируют процессы регенерации и восстановления. Хондропротекторы способствуют замедлению процессов дегенерации в позвоночнике, тем самым уменьшая степень хронизации болевого синдрома.

На сегодняшний момент препараты, стимулирующие репарацию тканей (хондроитин сульфат – ХС, глюкозамин и др.), корректирующие метаболизм костной и хрящевой ткани, выделяют в группу симптоматических лекарственных средств замедленного действия. Наиболее изучены и применяемы ХС и глюкозамин, которые могут модифицировать течение заболевания. В основе их действия лежит способность угнетать воспаление и улучшать фосфорно-кальциевый обмен.

ХС является наиболее изученным и часто применяемым представителем группы корректоров метаболизма костной и хрящевой ткани. Его основные фармакологические действия – хондростимуляция и хондропротекция [14]. ХС нормализует фосфорно-кальциевый обмен в хряще, блокирует ферменты, вызывающие структурные и функциональные изменения суставного хряща, подавляет дегенерацию хрящевой ткани [14]. Его эффективность показана в клинических исследованиях [13–15]. Одним из представителей группы хондротинсульфатов является хондропротектор Амбене Био, действующая основа которого – биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы. Препарат содержит ХС, комплекс низкомолекулярных хондропептидов, аминокислоты, микроэлементы [16].

Попадая в сустав, ХС проникает в хрящ и в субхондральные слои. Его противовоспалительный механизм реализуется благодаря мембранным рецепторам хондроцитов [14–16]. Амбене Био препятствует апоптозу хондро-

цитов, опираясь на биорегуляторные хондропептиды и ХС, активирует восстановление в суставном хряще и интерстициальной ткани. Аминокислоты, микро- и макроэлементы в составе препарата являются дополнением в синтезе новых элементов ткани хряща. Такое сочетание синергически действующих активных компонентов ускоряет наступление симптоматического и увеличивает длительность патогенетического эффектов терапии, способствует снижению боли и воспаления [16].

Показания для назначения Амбене Био – первичный и вторичный остеоартроз любой локализации, остеохондроз, спондилез [16]. Учитывая опыт многолетнего использования хондропротективной терапии в клинической практике, мы осуществили наблюдательное исследование с использованием Амбене Био, с динамической оценкой выраженности болевого синдрома у пациентов с остеохондрозом и болью в спине.

Цель исследования – изучение динамики выраженности болевого синдрома и его составляющих на фоне Амбене Био у пациентов с болью в спине в сочетании с традиционной терапией НПВС и миорелаксантами.

Материалы и методы

Наблюдали 51 пациента с хроническим болевым синдромом в нижней части спины длительностью более 3 мес. Больных разделили на 2 группы: основная ($n=32$; 15 женщин и 17 мужчин, средний возраст – $47,6 \pm 8,6$ года) и контрольная ($n=19$; 10 женщин и 9 мужчин, средний возраст – $46,7 \pm 8,2$ года). Хронический болевой синдром не обусловлен специфической патологией. Онкозаболевания, системные и инфекционные болезни исключены. Структурно-дегенеративные изменения в позвоночнике верифицированы по результатам магнитно-резонансной томографии, рентгеновского исследования. В основной и контрольной группах при инструментальном обследовании выявлены дегенеративно-дистрофические изменения различной степени выраженности (протрузии и грыжи дисков, спондилоартроз, деформирующий спондилез). Пациентов, у которых при обследовании выявлялись компрессии корешков спинного мозга и признаки стеноза позвоночного канала, исключали. Степень выраженности болевых синдромов и длительность заболевания соотносились между собой в обеих группах.

Все участники использовали рекомендованные НПВС и миорелаксанты в стабильных и унифицированных дозировках. Наблюдаемые из основной группы получали Амбене Био внутримышечно по 2 мл через день на протяжении 20 дней. Клиническое наблюдение предполагало использование Визуально-аналоговой шкалы и опросника Освестри, который отражает качество жизни пациента, для оценки эффективности лечения при первичном приеме, через 20 дней после начала лечения и через 2 мес после прекращения курса.

Исследование осуществляли в рамках информированного согласия. Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США). Непрерывные параметры учитывали в виде средних (M) и стандартных отклонений (σ). Использовали критерий Манна–Уитни для 2 несвязанных выборок. Уровень значимости считали равным 0,05.

Результаты

На фоне терапии пациенты обеих групп указывали на уменьшение болевого синдрома и стабилизацию субъективного статуса, но в группе получавших Амбене Био положительная динамика выражалась в большей степени

Таблица 1. Выраженность болевого синдрома по Визуально-аналоговой шкале

Table 1. The severity of pain syndrome on the Visual-analog scale

Группы	До лечения	Через 20 дней терапии	Спустя 2 мес после окончания лечения
Амбене Био	5,8 \pm 1,3	3,1 \pm 1,2*	3,1 \pm 1,2*
Контрольная	5,6 \pm 1,1	4,6 \pm 1,3	5,4 \pm 1,3

* $p < 0,05$.

Таблица 2. Показатели опросника Освестри на фоне терапии Амбене Био

Table 2. Oswestry Disability Index against Ambene Bio therapy

Группы	До лечения	Через 20 дней терапии	Спустя 2 мес после окончания лечения
Амбене Био	23,7 \pm 1,6	19,8 \pm 1,5*	16,6 \pm 1,2*
Контрольная	23,1 \pm 1,2	21,2 \pm 1,4	21,8 \pm 1,3

* $p < 0,05$.

(табл. 1). Лечебный эффект Амбене Био четко определялся уже через 20 дней после начала лечения и продолжал нарастать в течение 2 мес после его окончания.

На фоне Амбене Био у пациентов существенно уменьшилась потребность в НПВС. До начала терапии лекарственные средства из данной группы на регулярной основе (практически ежедневно) принимали 32 (62,8%) пациента. После 1 мес лечения у 24 (47%) потребность в них уменьшилась до 2–3 раз в неделю, 12 (23,5%) полностью прекратили их применять. Амбене Био в комплексном лечении боли в спине способствовал улучшению параметров повседневной жизни пациентов (табл. 2). Все участники из группы наблюдения по опроснику Освестри указывали на разнообразные нарушения привычной ежедневной деятельности, процесса ухода за собой и навыков самообслуживания, сна, сексуальной жизни из-за болей.

Опросник Освестри продемонстрировал позитивную динамику практически всех показателей общего состояния здоровья: его физического, психологического и социального составляющих, – о чем говорит облегчение и расширение таких повседневных манипуляций, как вставание и ходьба, выполнение гигиенических процедур, нормализация сна ввиду уменьшения интенсивности болей. Выраженный анальгезирующий эффект достигнут за небольшой период, что свидетельствует и о противовоспалительных механизмах в составе Амбене Био наряду со структурно-модифицирующими [14, 15].

Важным результатом исследования явилось достоверное уменьшение степени выраженности функциональных расстройств у пациентов на фоне лечения, оцениваемых по шкале Освестри. Такой эффект терапии помогает в короткие сроки вернуться к привычной повседневной деятельности. Одним из важных эффектов является ограничение хронизации болевого синдрома [14, 15].

Заключение

В лечении болевых проявлений дорсопатии одной из важнейших целей является восстановление оптимального двигательного стереотипа, что позволяет обеспечить

адекватный уровень жизни в рамках функционирования организма человека. Результаты наблюдения подтвердили высокую эффективность Амбене Био у пациентов с дорсопатиями при альтернирующей схеме лечения (10 внутримышечных инъекций через день по 2 мл). Достоверно уменьшился болевой синдром и улучшились анализируемые показатели функционального состояния качества жизни на фоне терапии после прекращения инъекций сразу и спустя 2 мес после лечения, что подтверждает эффективность Амбене Био и наличие у него эффекта последствия.

Общеизвестно, что препараты линейки SYSADOA в виде инъекций более эффективны в сравнении с пероральными формами (быстрее наступает обезболивающий эффект, больше приверженности лечению). Многие пациенты рассматривают инъекционные формы как более действенные в сравнении с пероральными. Лечение Амбене Био в амбулаторных условиях подтвердило эффективность и безопасность данного препарата при болевом синдроме в нижней части спины.

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 declare the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

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

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ХС – хондроитина сульфат

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Табеева Г.Р. Миорелаксанты как альтернативные анальгетики в лечении неспецифической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):89-94 [Tabeeva GR. Muscle relaxants as alternative analgesics in the treatment of nonspecific back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):89-94 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2017-2-89-94
2. Рачин А.П., Выговская С.Н., Нувахова М.Б., Аверченкова А.А. Практические аспекты терапии хронической боли в спине. *РМЖ*. 2015;12:660-3 [Rachin AP, Vygovskaia SN, Nuvakhova MB, Averchenkova AA. Prakticheskie aspekty terapii khronicheskoi boli v spine. *RMZh*. 2015;12:660-3 (in Russian)].
3. Воробьева О.В. Хроническая боль в спине: от патогенетических концепций к терапевтическим стратегиям. *Медицинский совет*. 2017;17:36-42 [Vorobieva OV. Chronic back pain: from pathogenetic concepts to therapeutic strategies. *Medical Council (Meditsinskiy совет)*. 2017;17:36-42 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-17-36-42
4. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., и др. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):15-24 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Discogenic lumbosacral radiculopathy. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika=Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):15-24 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2020-4-15-24
5. Давыдов О.С. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):10-6 [Davydov OS. The peripheral and central mechanisms of transition of acute to chronic pain and the possible role of cyclooxygenase-2 inhibition in the prevention of pain syndrome chronization. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika=Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(2):10-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2016-2-10-16
6. Шутеева Е.Ю., Крапива А.Б., Шутеева Т.В. Применение комплексных лекарственных препаратов для лечения пациентов с болью в спине. *Человек и его здоровье*. 2022;25(1):28-34 [Shuteeva EYu, Krapiya AB, Shuteeva TV. Use of complex medications to treat patients with back pain. *Humans and Their Health*. 2022;25(1):28-34 (in Russian)]. DOI:10.21626/vestnik/2022-5/04
7. Zafar F, Qasim YF, Farooq MU, et al. The Frequency of Different Risk Factors for Lower Back Pain in a Tertiary Care Hospital. *Cureus*. 2018;10(8):e3183. DOI:10.7759/cureus.3183
8. Schuttert J, Timmerman H, Petersen KK, et al. The Definition, Assessment, and Prevalence of (Human Assumed) Central Sensitisation in Patients with Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021;10(24):5931. DOI:10.3390/jcm10245931
9. Гарилевич Б.А., Семенов А.А., Гуревич К.Г., и др. Ударно-волновая терапия: состояние проблемы и возможности применения в клинической практике. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2017;3:11-8 [Garilevich BA, Semenov AA, Gurevich KG, et al. Shock-wave therapy: status update on the problem and possibilities of application in clinical practice. *Kursk scientific and Practical bulletin "Man and his health"*. 2017;3:11-8 (in Russian)]. DOI:10.21626/vestnik/2017-3/02
10. van der Gaag WH, Roelofs PD, Enthoven WT, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):CD013581. DOI:10.1002/14651858.CD013581
11. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(2):CD004252. DOI:10.1002/14651858.CD004252
12. Enke O, New HA, New CH, et al. Anticonvulsants in the treatment of low back pain and lumbar radicular pain: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2018;190(26):E786-93. DOI:10.1503/cmaj.171333
13. Пизова Н.В. Место хондропротекторов в терапии остеоартроза позвоночных суставов. *Медицинский совет*. 2016;4:42-7 [Pizova NV. The place of chondroprotectors in the treatment of osteoarthritis of the spine. *Meditsinskiy совет=Medical Council*. 2016;4:42-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2016-4-42-47
14. Истомина Е.В., Шихкеримов Р.К. Возможности применения хондроитина сульфата у пациентов с хронической болью в спине. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3):12-5 [Istomina EV, Shikhkerimov RK. The possibilities of using chondroitin sulfate in patients with chronic back pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(3):12-5 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201911903112
15. Пешехонова Л.К., Красюков П.А., Пешехонов Д.В. Оценка роли алфлутопа в терапии остеоартроза: показания, клиническая эффективность, переносимость и влияние на качество жизни. *Медицинский совет*. 2016;11:100-4 [Peshekhonova LK, Krasuykov PA, Peshekhonov DV. Evaluation of the role of alflutop in the osteoarthritis treatment: indications, clinical efficacy, tolerability and impact on quality of life. *Medical Council (Meditsinskiy совет)*. 2016;11:100-4 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2016-11-100-104
16. Меньшикова И.В., Сорочкая В.И. Лечение остеоартроза крупных и мелких суставов с использованием инъекционного хондропротектора комплексного действия. *Лечащий врач*. 2021;4:66-71 [Menshikova IV, Sorotskaya VN. Treatment of osteoarthritis of large and small joints using an injectable complex action chondroprotector. *Lechaschi vrach*. 2021;4:66-71 (in Russian)]. DOI:10.51793/OS.2021.14.17.012

Статья поступила в редакцию /
The article received: 13.04.2023



OMNIDOCTOR.RU

Возможности улучшения прогноза течения COVID-19 для пациентов из групп риска

Е.В. Тавлуева^{✉1,2}, О.А. Слюсарева¹, А.А. Панфилова¹, А.Э. Маркаров¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; ²ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность комбинации вируснейтрализующих моноклональных антител в лечении пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 и факторами риска прогрессирования и тяжелого течения заболевания.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе временного госпиталя «Сокольники» ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева». В ретроспективное сравнительное исследование «случай-контроль» включены 400 пациентов, госпитализированных по поводу подтвержденной инфекции COVID-19 с 1 ноября 2022 по 31 марта 2023 г. В зависимости от проведенного лечения больные разделены на 2 группы: 1-ю группу контроля ($n=200$) и 2-ю группу ($n=200$), где они получили однократно в течение первых суток госпитализации внутримышечную инъекцию тиксагевимаба + цилгавимаба.

Результаты. При анализе сопутствующей патологии, уровня С-реактивного белка и результатов компьютерной томографии на момент госпитализации выявлено, что пациенты в группе лечения тиксагевимабом + цилгавимабом были более тяжелыми по сравнению с контрольной группой. На 2-е сутки госпитализации отмечалось снижение уровня С-реактивного белка в контрольной группе на 36,2%, в группе приема тиксагевимаба + цилгавимаба – на 45,2%; $p<0,05$. Стандартное лечение дополнено антибактериальной терапией у 47 (23,5%) больных 1-й группы и у 32 (16,0%) пациентов 2-й, что обусловлено присоединением бактериальной инфекции; $p<0,05$. Выявлены достоверные различия в длительности госпитализации, которая у пациентов 1-й группы составила в среднем $8,0\pm 0,21$ койко-дней, у пациентов 2-й группы – $6,4\pm 0,13$ ($p<0,05$) койко-дней. Нежелательных реакций на внутримышечное введение препарата тиксагевимаб + цилгавимаб не выявлено.

Заключение. Применение комбинации вируснейтрализующих моноклональных антител у пациентов с COVID-19 демонстрирует возможность уменьшения среднего количества койко-дней пребывания в стационаре больных с коморбидной патологией и/или сниженным иммунным статусом и высоким риском неблагоприятного течения коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, моноклональные антитела, факторы риска

Для цитирования: Тавлуева Е.В., Слюсарева О.А., Панфилова А.А., Маркаров А.Э. Возможности улучшения прогноза течения COVID-19 для пациентов из групп риска. Терапевтический архив. 2023;95(8):652–657. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202356

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Opportunities to improve the prognosis of the course of COVID-19 for at-risk patients

Evgeniya V. Tavlueva^{✉1,2}, Olga A. Slyusareva¹, Anna A. Panfilova¹, Arnold E. Markarov¹

¹Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

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

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and safety of a combination of virus neutralizing monoclonal antibodies in the treatment of patients with confirmed COVID-19 and risk factors for disease progression and severe disease course.

Materials and methods. The study was carried out in the Sokolniki temporary hospital of the Inozemtsev City Clinical Hospital. A retrospective comparative case-control study included 400 patients hospitalized for confirmed COVID-19 infection from November 01, 2022 to March 31, 2023. Patients were divided into two groups depending on the treatment given: the first control group ($n=200$) and the second group ($n=200$), where patients received a single intramuscular injection of tixagevimbab + cilgavimab within the first days of hospitalization.

Results. When analyzing the concomitant pathology, C-reactive protein level and CT scans at the time of hospitalization, it was revealed that patients in the tixagevimbab + cilgavimab treatment group were more severe compared to the control group. On the 2nd day of hospitalization, there was a decrease in the level of C-reactive protein in the control group by 36.2%, in the group receiving tixagevimbab + cilgavimab – by 45.2%; $p<0.05$. Standard treatment was supplemented with antibacterial therapy in 47 (23.5%) patients of the first group and in 32 (16.0%) patients of the second group, which was due to the accession of bacterial infection; $p<0.05$. Significant differences were found in the duration of hospitalization, which averaged 8.0 ± 0.21 bed-days in group 1 and 6.4 ± 0.13 ($p<0.05$) bed-days in group 2. No adverse reactions to intramuscular injection of tixagevimbab + cilgavimab were detected.

Conclusion. The use of a combination of neutralizing monoclonal antibodies in patients with COVID-19 reduce the average bed-day in hospitalization of patients with comorbid pathology and/or immunodeficiencies and high risk of progression of infection.

Keywords: COVID-19, monoclonal antibodies, risk factors

For citation: Tavlueva EV, Slyusareva OA, Panfilova AA, Markarov AE. Opportunities to improve the prognosis of the course of COVID-19 for at-risk patients. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(8):652–657. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202356

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Тавлуева Евгения Валерьевна – д-р мед. наук, рук. Регионального сосудистого центра ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева», проф. каф. кардиологии, внештат. науч. сотр. отд. изучения патогенетических аспектов физиологического и патологического старения ФГБОУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины». E-mail: tavlev1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6796-212X

✉ Evgeniya V. Tavlueva. E-mail: tavlev1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6796-212X

Введение

Международные исследования демонстрируют: каждый 5-й человек во всем мире подвержен более высокому риску неблагоприятных исходов COVID-19 из-за наличия хронических неинфекционных заболеваний. Риск также увеличивается с возрастом и с большим количеством коморбидных состояний. Так, для лиц в возрасте 50–64 лет по сравнению с людьми моложе 40 лет риск летального исхода увеличивается в 1,5 раза при отсутствии сопутствующих заболеваний и в 4 раза – при их наличии, а в возрастной группе старше 85 лет риск летального исхода увеличивается в 3,8 и 10 раз соответственно [1–3].

Эпидемиологические данные, в том числе регистры пациентов в Российской Федерации, демонстрируют, что каждый последующий год возраста пожилого пациента ассоциируется с увеличением риска неблагоприятных исходов течения инфекции COVID-19 (госпитализации, перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, смерти) [4–6].

По данным российского госпитального регистра ТАРГЕТ-ВИП в условиях пандемии COVID-19 среди пациентов, госпитализированных с предполагаемой либо подтвержденной внебольничной пневмонией, у 2/3 (66%) больных COVID-19 и/или внебольничной пневмонией имелось указание в диагнозе на сопутствующую патологию терапевтического профиля, в том числе у 53% были в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания. У больных, включенных в регистр, госпитальная летальность составила 4,2%, при этом у пациентов в возрасте 65 лет и старше она была выше в 6 раз (9,7%), чем в группе более молодых пациентов (1,6%). Доля лиц с хронической ишемической болезнью сердца, фибрилляцией предсердий, инфарктом миокарда в анамнезе, хронической болезнью почек (ХБП) независимо от возраста и пола значимо выше, чем среди выживших пациентов [7].

Следующими в сфере коморбидных состояний справедливо рассмотреть болезни органов дыхания (БОД). Несмотря на значительную межрегиональную неоднородность стандартизованных коэффициентов смертности от БОД, в большинстве регионов РФ зарегистрировано повышение уровня смертности от них в 2020 г., когда новая коронавирусная инфекция стала широко распространенной проблемой здравоохранения и внесла свой вклад в структуру смертности [8].

Среди всего спектра БОД выделяются состояния, способствующие развитию более тяжелого течения COVID-19 и ассоциированной с COVID-19 летальности в текущей эпидемиологической обстановке. Так, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) наблюдается более тяжелое течение COVID-19, выражающееся в потребности в искусственной вентиляции легких и повышенном уровне летальности [9, 10]. Пациенты с тяжелым течением бронхиальной астмы (БА) также подвержены увеличенным рискам госпитализации и летальных исходов вследствие COVID-19 [11].

Неинфекционной пандемией нашего времени еще до чрезвычайной ситуации в области мирового здравоохра-

нения, связанной с COVID-19, врачи называли сахарный диабет (СД) и ожирение. Подтверждение осязаемых рисков, которые при инфицировании новой коронавирусной инфекцией демонстрируют пациенты с названными состояниями, получено в результате ретроспективного анализа базы данных Федерального регистра СД, включившего 15 712 пациентов с СД 1-го типа и 322 279 пациентов с СД 2-го типа с перенесенным COVID-19 за 2 года наблюдения. Летальность пациентов с СД, перенесших COVID-19, составила 17,1%. Общим фактором риска летального исхода был возраст старше 65 лет, для пациентов с СД 2-го типа также отмечено значительное негативное влияние следующих факторов: мужской пол, длительность СД ≥ 10 лет, индекс массы тела ≥ 30 кг/м², наличие в анамнезе атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний/ХБП и диабетической комы, инвалидность [12].

Несмотря на выход на относительное статистическое плато по заболеваемости COVID-19 в России (за неделю с 19.06.2023 по 25.06.2023 выявлено 5789 случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией, при этом 1746 – 30% – пациентов госпитализированы), возможная очередная волна заболеваемости, вызванная новыми вариантами штамма Омикрон, может привести к значимым негативным последствиям, прежде всего среди названных пациентов из групп высокого риска [13].

Цель – оценить эффективность и безопасность комбинации вируснейтрализующих моноклональных антител (ВМА) в лечении пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 и факторами риска прогрессирования и тяжелого течения заболевания.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе временного госпиталя «Сокольники» ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева», созданного в период пандемии COVID-19. В ретроспективное сравнительное исследование «случай-контроль» включены 400 пациентов, госпитализированных по поводу подтвержденной коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, с 01 ноября 2022 по 31 марта 2023 г. Лечение проводилось по рекомендованным схемам согласно приказу Департамента здравоохранения г. Москвы №959 от 12.10.2022 «Об утверждении Клинических протоколов диагностики и лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы», и Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Исследование не имело конфликта интересов и осуществлялось без финансовой поддержки фармацевтических компаний. Критерии включения в исследование: возраст 18–100 лет, средний возраст составил $71,42 \pm 3,42$ года, наличие у пациента подтвержденной коронавирусной инфекции методом выявления РНК с применением амплификации нуклеиновых кислот.

Информация об авторах / Information about the authors

Слюсарева Ольга Александровна – канд. мед. наук, акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева». ORCID: 0000-0001-9279-7851

Панфилова Анна Алексеевна – врач-невролог ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева». ORCID: 0009-0004-1290-9104

Маркаров Арнольд Эдуардович – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева». ORCID: 0000-0002-0392-8280

Olga A. Slyusareva. ORCID: 0000-0001-9279-7851

Anna A. Panfilova. ORCID: 0009-0004-1290-9104

Arnold E. Markarov. ORCID: 0000-0002-0392-8280

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика групп
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of groups

Параметры	Группы	1-я группа (n=200)	2-я группа (n=200)
Возраст, лет ($M \pm m$)		68,57 \pm 1,29	74,16 \pm 0,79
Масса тела, кг ($M \pm m$)		77,6 \pm 1,18	78,6 \pm 1,19
Пол, абс. (%):			
мужчины		91 (45,5)	85 (42,5)
женщины		109 (54,5)	115 (57,5)
Соматические заболевания, абс. (%):		187 (93,5)	196 (98,0)*
ожирение		64 (34,2)	81 (41,3)*
СД		33 (17,6)	37 (18,9)*
артериальная гипертензия		173 (92,5)	194 (99,0)*
ишемическая болезнь сердца		82 (43,9)	71 (36,2)
атеросклероз		73 (39,0)	80 (40,8)
цереброваскулярные болезни		108 (57,8)	156 (79,6)*
ХОБЛ		33 (17,6)	27 (13,8)
БА		8 (4,2)	3 (1,53)
ХБП		165 (88,2)	178 (90,8)*
онкологические заболевания		35 (18,7)	20 (10,2)
Длительность заболевания до госпитализации, сут ($M \pm m$)		3,8 \pm 0,18	4,1 \pm 0,18
Тяжесть течения в момент госпитализации, абс. (%):			
средней степени тяжести		200 (100)	197 (98,5)
тяжелое течение			3 (1,5)
Температура тела, °C ($M \pm m$)		38,0 \pm 0,2	38,4 \pm 0,04
Сатурация при поступлении, % ($M \pm m$)		94 \pm 0,12	93 \pm 0,16
СРБ в момент поступления, мг/л ($M \pm m$)		29,0 \pm 0,98	32,16 \pm 0,91*
КТ ОГК, абс. (%):			
КТ-0		109 (54,5)	98 (49,0)*
КТ-1		69 (34,5)	87 (43,5)*
КТ-2		21 (10,5)	12 (6,0)*
КТ-3		0	3 (1,5)
КТ-4		1 (0,5)	0

* $p < 0,05$ при сравнении между 1 и 2-й группами.

Критерии исключения: повышенная чувствительность к тиксагевимабу, цилгавимабу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, детский возраст до 18 лет, беременность, период грудного вскармливания.

В зависимости от проведенного лечения пациенты разделены на 2 группы: 1-ю, группу контроля ($n=200$), составили пациенты, которым не проводилась внутримышечная инъекция тиксагевимаба + цилгавимаба, 2-ю ($n=200$) – пациенты, получившие однократно в течение первых суток госпитализации внутримышечную инъекцию тиксагевимаба + цилгавимаба.

Проводился ретроспективный анализ историй болезни, подтверждающих возможность участия пациентов в исследовании. Клинико-анамнестический метод – изучение длительности заболевания до госпитализации, длительность госпитализации, оценка сопутствующей патологии. Оценка соматического статуса больных проводилась

с использованием визуальных и физикальных методов обследования. В анализ включены: антропометрические данные пациентов, термометрия, измерение уровня сатурации крови, потребность в кислородной поддержке. Из клинико-инструментальных методов обследования оценивались уровень С-реактивного белка (СРБ) и степень поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) на момент госпитализации и в динамике.

Все 400 пациентов получили этиотропную терапию препаратом фавипиравир по схеме в зависимости от массы тела, патогенетическую – ингибитором рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6) олоклизумабом, антикоагулянтную, гастропротективную. Больным 2-й группы дополнительно выполнена внутримышечная инъекция комбинации ВМА длительного действия тиксагевимаб + цилгавимаб 300 мг +300 мг.

Основными критериями эффективности проводимой терапии являлись: нормализация температуры тела,

Таблица 4. Результаты и исходы проведенного лечения в исследуемых группах**Table 4. Treatment outcomes in study groups**

Параметры	Группы	
	1-я группа (n=200)	2-я группа (n=200)
Время до нормализации температуры после лечения, сут ($M \pm m$)	1,0 \pm 0,01	1,1 \pm 0,02
Длительность кислородной поддержки, сут ($M \pm m$)	1,97 \pm 0,21	1,82 \pm 1,14
Антибактериальная терапия, абс. (%)	47 (23,5)	32 (16,0)*
Длительность госпитализации, сут ($M \pm m$)	8,0 \pm 0,21	6,4 \pm 0,13*
Исход госпитализации, абс. (%):		
выписка с улучшением	200 (100)	200 (100)
летальный исход	0	0

* $p < 0,05$ при сравнении между 1 и 2-й группами.

2 пациента, с КТ-1 до КТ-3 – 1 пациент, с КТ-2 до КТ-4 – 1 пациент. Увеличение площади поражения по данным КТ произошло у 2 больных 2-й группы: с КТ-1 до КТ-3 – 1 пациент, с КТ-2 до КТ-3 – 1 пациент (табл. 3).

При анализе времени нормализации температуры тела, длительности кислородной поддержки не выявлено достоверных различий в группах. Стандартное лечение дополнено антибактериальной терапией у 47 (23,5%) пациентов 1-й группы и у 32 (16,0%) пациентов 2-й, что обусловлено присоединением бактериальной инфекции; $p < 0,05$. Выявлены достоверные различия в длительности госпитализации, которая у больных 1-й группы составила в среднем 8,0 \pm 0,21 койко-дня, у пациентов 2-й группы – 6,4 \pm 0,13 ($p < 0,05$) койко-дня. Все 400 больных выписаны на амбулаторный этап долечивания в удовлетворительном состоянии, летальные исходы отсутствовали (табл. 4).

Проведен корреляционный анализ: в 1-й группе выявлены сильные прямые корреляционные связи $r = 0,86$ ($p < 0,05$) между длительностью заболевания до госпитализации и уровнем СРБ, прямые корреляционные связи средней силы $r = 0,6$ ($p < 0,05$) между температурой и уровнем СРБ, обратные слабые корреляционные связи $r = -0,2$ ($p < 0,05$) между длительностью заболевания и длительностью госпитализации; во 2-й группе также выявлены сильные прямые корреляционные связи $r = 0,85$ ($p < 0,05$) между длительностью заболевания до госпитализации и уровнем СРБ, прямые сильные корреляционные связи $r = 0,7$ ($p < 0,05$) между температурой и уровнем СРБ, обратные сильные корреляционные связи $r = -0,8$ ($p < 0,05$) между длительностью заболевания и длительностью госпитализации.

Никаких нежелательных реакций на внутримышечное введение препарата тиксагевимаб + цилгавимаб не выявлено ни у одного пациента.

Обсуждение

Пациенты с коморбидными состояниями и/или сниженным иммунным статусом остаются в фокусе внимания общественного здравоохранения ввиду повышенного риска госпитализации, тяжелого течения коронавирусной инфекции и летальных исходов. Несмотря на снижение общего количества выявленных случаев COVID-19, доля госпитализированных пациентов достигает 30%, что позволяет говорить о сохранении бремени заболевания для уязвимых пациентов.

Новой стратегией профилактики и лечения вирусных инфекций, включая COVID-19, являются ВМА длительного действия с нейтрализующей активностью против SARS-CoV-2.

В ретроспективном сравнительном исследовании «случай-контроль» установлено, что у пациентов 2-й группы, изначально имеющих значимое количество факторов прогрессирования инфекции COVID-19, являющихся критерием увеличения исходной степени тяжести заболевания и неблагоприятного прогноза течения, получавших этиотропную терапию препаратом фавипиравир по схеме, патогенетическую – ингибитором рецептов ИЛ-6 олокизумабом, дополненную комбинацией ВМА длительного действия тиксагевимаб + цилгавимаб 300 мг + 300 мг, происходило достоверное более быстрое снижение показателей СРБ, у меньшего числа больных произошло увеличение площади поражения по данным КТ органов грудной клетки (ОГК), у меньшего числа пациентов отмечено присоединение бактериальной инфекции, потребовавшей назначения антибактериальной терапии, и самое главное – у данных больных уменьшилась длительность госпитализации по сравнению с группой контроля.

Проведенный корреляционный анализ показал, что степень тяжести заболевания у госпитализированных пациентов зависела от длительности заболевания до госпитализации; 2-я группа дополнительно продемонстрировала зависимость продолжительности госпитального этапа лечения от длительности заболевания до госпитализации.

Выявленные в настоящем исследовании факты могут свидетельствовать о том, что чем раньше при появлении первых симптомов заболевания и подтверждении коронавирусной инфекции будут применены ВМА, тем более благоприятным окажется прогноз течения инфекции COVID-19, в том числе у коморбидных больных.

В литературных данных имеются сопоставимые сведения, свидетельствующие о том, что тиксагевимаб + цилгавимаб проявляют нейтрализующую активность в отношении вариантов штамма Омикрон, при этом клиническая эффективность препарата варьирует в зависимости от применяемой дозы и штамма вируса [14–16].

Заключение

Применение комбинации ВМА у пациентов с инфекцией COVID-19 демонстрирует возможность уменьшения среднего количества койко-дней пребывания в стационаре больных с коморбидной патологией и/или сниженным иммунным статусом и высоким риском неблагоприятного течения коронавирусной инфекции.

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.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма

БОД – болезни органов дыхания

ВМА – вируснейтрализующие моноклональные антитела

ИЛ-6 – интерлейкин-6

КТ – компьютерная томография

ОГК – органы грудной клетки

СД – сахарный диабет

СРБ – С-реактивный белок

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bigdelou B, Sepand MR, Najafikhoshnoo S, et al. COVID-19 and Preexisting Comorbidities: Risks, Synergies, and Clinical Outcomes. *Front Immunol.* 2022;13:890517. DOI:10.3389/fimmu.2022.890517
- Adab P, Haroon S, O'Hara ME, et al. Comorbidities and COVID-19. Better understanding is essential for health system planning. *BMJ.* 2022;377. DOI:10.1136/bmj.o1431
- Liu W, Yang C, Liao YG, et al. Risk factors for COVID-19 progression and mortality in hospitalized patients without pre-existing comorbidities. *J Infect Public Health.* 2022;15(1):13-20. DOI:10.1016/j.jiph.2021.11.012
- Starke KR, Reissig D, Peterleit-Haack G, et al. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2021;6(12):e006434. DOI:10.1136/bmjgh-2021-006434
- Wang J, Tong Y, Li D, Li Y. The impact of age difference on the efficacy and safety of COVID-19 vaccines: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2021;12:758294. DOI:10.3389/fimmu.2021.758294
- Лукьянов М.М., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., и др. Отдаленные исходы у больных, перенесших COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП). *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(3):60-6 [Lukyanov MM, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. Long-term outcomes in patients after COVID-19: data from the TARGET-VIP registry. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(3):4912 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4912
- Драпкина О.М., Карпов О.Э., Лукьянов М.М., и др. Опыт создания и первые результаты проспективного госпитального регистра пациентов с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП). *Профилактическая медицина.* 2020;23(8):6-13 [Drapkina OM, Karpov OE, Loukianov MM, et al. Experience of creating and the first results of the prospective hospital registry of patients with suspected or confirmed coronavirus infection (COVID-19) and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP). *Profilakticheskaya meditsina.* 2020;23(8):6-13 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed2020230816
- Драпкина О.М., Самородская И.В., Болотова Е.В., и др. Анализ динамики смертности от болезней органов дыхания в Российской Федерации за 2019–2020 гг. *Терапевтический архив.* 2022;94(3):401-8 [Drapkina OM, Samorodskaya IV, Bolotova EV, et al. Analysis of the dynamics of mortality from respiratory diseases in the Russian Federation for 2019–2020. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(3):401-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.03.201403
- Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В., и др. COVID-19 и хроническая обструктивная болезнь легких: известное о неизвестном. *Туберкулез и болезни легких.* 2021;99(2):6-15 [Ovsyannikov ES, Avdeev SN, Budnevskiy AV, et al. COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease: what is known about the unknown. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2021;99(2):6-15 (in Russian)]. DOI:10.21292/1230-2021-99-2-6-15
- Антонов В.Н., Игнатова Г.Л. Эффективность и безопасность иммунизации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких моноклональными антителами. *Терапевтический архив.* 2023;95(3):243-7 [Antonov VN, Ignatova GL. Efficacy and safety of patients immunization with chronic obstructive pulmonary disease with monoclonal antibodies. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(3):243-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.03.202146
- Shi T, Pan J, Vasileiou E, et al. Risk of serious COVID-19 outcomes among adults with asthma in Scotland: a national incident cohort study. *Lancet Respir Med.* 2022;10:347-54. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00543-9
- Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Анализ рисков летальности 337 991 пациента с сахарным диабетом, перенесшего COVID-19, за период 2020–2022 гг.: всероссийское ретроспективное исследование. *Сахарный диабет.* 2022;25(5):404-17 [Mokrysheva NG, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Analysis of risk factors for COVID-19-related fatal outcome in 337 991 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in 2020–2022 years: Russian nationwide retrospective study. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(5):404-17 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12954
- Стопкоронавирус.рф — официальный интернет-ресурс для информирования населения по вопросам коронавируса (COVID-19). Режим доступа: <https://stopcoronavirus.rf/information>. Ссылка активна на 30.06.2023 [Stopcoronavirus.rf – official Internet resource for informing the population about coronavirus (COVID-19). Available at: <https://stopcoronavirus.rf/information/> Accessed: 30.06.2023 (in Russian)].
- Benotmane I, Olagne J, Gautier-Vargas G, et al. Tixagevimab-cilgavimab as an early treatment for COVID-19 in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2023;107(8):e215-8. DOI:10.1097/TP.0000000000004655
- Montgomery H, Hobbs FR, Padilla F, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(10):985-96. DOI:10.1016/S2213-2600(22)00180-1
- Akinosoglou K, Rigopoulos EA, Kaiafa G, et al. Tixagevimab/cilgavimab in SARS-CoV-2 prophylaxis and therapy: A comprehensive review of clinical experience. *Viruses.* 2022;15(1):118. DOI:10.3390/v15010118

Статья поступила в редакцию /
The article received: 05.07.2023



Факторы кардиоваскулярного риска у больных язвенным колитом

Г.Р. Бикбавова^{✉1}, О.М. Драпкина², М.А. Ливзан¹, Н.С. Лисютенко¹, А.Е. Романюк¹¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;²ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Учитывая современные тенденции увеличения продолжительности жизни больных язвенным колитом (ЯК), исследование риска возникновения атеротромботических событий у них требует изучения. Для эффективной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний необходимо проводить оценку факторов кардиоваскулярного риска (КВР), поскольку концепция их своевременного выявления является базисной при проведении профилактических мероприятий.

Цель. Оценить распространенность факторов КВР у пациентов с ЯК.

Материалы и методы. В исследовании «случай-контроль» участвовали 184 больных ЯК, в группу контроля включены 56 участников. Исследуемые параметры – немодифицируемые, поведенческие и биологические факторы КВР. Участникам исследования проведены анкетирование, осмотр, измерение артериального давления, роста, массы тела, исследован уровень общего холестерина, у 80 больных ЯК – анализ липидного спектра. Использовались параметрические и непараметрические методы статистики.

Результаты. Больные ЯК реже употребляли фрукты, чаще пили чай и кофе с сахаром, реже занимались физическими упражнениями и испытывали высокий уровень стресса. Установлена более высокая встречаемость артериальной гипертензии у больных ЯК (прием глюкокортикостероидов учтен). При оценке относительного и суммарного сердечно-сосудистого риска значимых различий не установлено. **Заключение.** Управление рисками сердечно-сосудистых заболеваний у больных ЯК должно основываться на персонализированном подходе и своевременном скрининге модифицируемых факторов КВР с последующей их коррекцией. Отсутствие значимых различий в уровне относительного и суммарного КВР свидетельствует об ограниченном вкладе традиционных факторов риска в развитие сердечно-сосудистых заболеваний у больных ЯК.

Ключевые слова: язвенный колит, сердечно-сосудистый риск, липидный спектр, факторы риска

Для цитирования: Бикбавова Г.Р., Драпкина О.М., Ливзан М.А., Лисютенко Н.С., Романюк А.Е. Факторы кардиоваскулярного риска у больных язвенным колитом. Терапевтический архив. 2023;95(8):658–663. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202338

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular risk factors in patients with ulcerative colitis

Galiya R. Bichavova^{✉1}, Oksana M. Drapkina², Maria A. Livzan¹, Natalia S. Lisyutenko¹, Alisa E. Romanyuk¹¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;²National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Background. Given the current trends in increasing the life expectancy of patients with ulcerative colitis (UC), the study of the risk of atherothrombotic events in them requires study. For effective prevention of cardiovascular diseases, it is necessary to assess cardiovascular risk factors since the concept of their timely detection is the basic one when planning preventive measures.

Aim. To assess the prevalence of cardiovascular risk factors in patients with UC.

Materials and methods. One hundred eighty four UC patients participated in the case-control study; 56 participants were included in the control group. The studied parameters are unmodified, behavioral, and biological factors of cardiovascular risk. The study participants were surveyed, examined, measured blood pressure, height, weight, the level of total cholesterol was studied, and the lipid spectrum was analyzed in 80 patients with UC. Parametric and nonparametric statistical methods were used.

Results. UC patients consumed fruit less often, drank tea and coffee with sugar more often, exercised less often and experienced high levels of stress. A higher incidence of arterial hypertension in UC patients was established, even though the fact of taking glucocorticosteroids was considered. No significant differences were found in the assessment of relative and total cardiovascular risk.

Conclusion. Risk management of cardiovascular diseases in UC patients should focus on a personalized approach and timely screening of modifiable cardiovascular risk factors with their subsequent correction. The absence of significant differences in the level of relative and total cardiovascular risk indicates a limited contribution of traditional risk factors to the development of cardiovascular diseases in UC patients.

Keywords: ulcerative colitis, cardiovascular risk, lipid spectrum, risk factors

For citation: Bichavova GR, Drapkina OM, Livzan MA, Lisyutenko NS, Romanyuk AE. Cardiovascular risk factors in patients with ulcerative colitis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(8):658–663. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202338

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Бикбавова Галия Равильевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ. Тел.: +7(913)988-52-02; e-mail: galiya1976@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9252-9152

[✉]Galiya R. Bichavova. E-mail: galiya1976@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9252-9152

Драпкина Оксана Михайловна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБОУ «НМИЦ профилактической медицины». ORCID: 0000-0002-4453-8430

Oksana M. Drapkina. ORCID: 0000-0002-4453-8430

Ливзан Мария Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор, зав. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Maria A. Livzan. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Лисютенко Наталья Сергеевна – канд. мед наук, ассистент каф. госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0003-4088-240X

Natalia S. Lisyutenko. ORCID: 0000-0003-4088-240X

Романюк Алиса Евгеньевна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0001-6308-4377

Alisa E. Romanyuk. ORCID: 0000-0001-6308-4377

Введение

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [1]. По данным S. Ng и соавт., распространенность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в развитых странах составляет 0,3%. Отмечается постепенное увеличение заболеваемости ВЗК в Азии, Африке, Южной Америке [2]. Сведения о распространенности ЯК в Российской Федерации ограничены [3]. Ежегодный прирост заболеваемости ВЗК в нашей стране составляет 5–20 случаев на 100 тыс. населения [4]. Дебют болезни наиболее часто отмечается в возрасте 20–30 лет, второй пик описан в возрасте 60–70 лет [1]. Продолжительность жизни у больных ВЗК в период с 1996 по 2011 г. увеличилась [5]. С увеличением продолжительности жизни больных ВЗК происходит рост числа лиц с коморбидностью, в первую очередь с сочетанием с сердечно-сосудистой патологией. В настоящее время именно атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующие позиции в качестве причины потери трудоспособности и летальных исходов среди населения [6, 7]. Популяционные когортные исследования продемонстрировали повышенный риск ССЗ у больных ВЗК, при этом данная связь более характерна для женщин и лиц моложе 40–50 лет [8–10]. Наиболее изучен вклад хронического воспаления и дисфункции эндотелия в формирование атеросклеротических изменений у больных ВЗК [11, 12]. Для эффективной профилактики ССЗ важно проводить оценку факторов сердечно-сосудистого риска (КВР), поскольку концепция их своевременного выявления является базисной при выполнении профилактических мероприятий [13]. Так, 90% популяционного риска инфаркта миокарда определяется следующими факторами: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, курение, недостаточное употребление фруктов и овощей, избыточная масса тела и ожирение, потребление алкоголя, стресс, сахарный диабет [14]. Выделяют немодифицируемые факторы КВР: возраст, мужской пол, семейный анамнез ранних ССЗ; к модифицируемым поведенческим факторам риска относят неправильное питание, низкую физическую активность и курение. Своевременное выявление поведенческих факторов КВР может повлиять на коррекцию биологических факторов, таких как избыточная масса тела и ожирение, дислипидемия, сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и артериальная гипертензия (АГ) [15, 16]. Эпидемиологические исследования продемонстрировали связь сердечно-сосудистых катастроф с социальными детерминантами здоровья населения, значительное место среди которых занимает стресс [17].

Цель исследования – оценить распространенность факторов КВР у пациентов с ЯК.

Материалы и методы

В исследовании, проведенном на базе БУЗОО ОКБ г. Омска и Академического центра лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ОмГМУ, приняла участие 184 больных ЯК, в группу контроля включены 56 участников. Диагностика ЯК, ведение и лечение больных осуществлялись согласно клиническим рекомендациям [18]. Критерии исключения: отказ дать информированное согласие, участие в клиническом исследовании незарегистрированных лекарственных препаратов, возраст моложе 18 лет, беременность. Критерии исключения для контрольной группы дополнены патологией желудочно-кишечного тракта и аутоиммунного характера. Для выявления факторов КВР больные ЯК

Таблица 1. Исследуемые параметры у больных ЯК и в контрольной группе

Table 1. Research parameters in ulcerative colitis (UC) patients and control group

Факторы КВР	Переменные
Немодифицируемые	Пол, возраст, семейный анамнез ССЗ
Поведенческие	Особенности питания, физическая активность, вредные привычки, психологический стресс
Биологические	ИМТ, ОХ и дислипидемия, СД 2, АГ

Таблица 2. Распределение больных ЯК в зависимости от характеристик заболевания

Table 2. Distribution of UC patients according to disease characteristics

Критерий	Больные ЯК, абс. (%)
Течение заболевания	
Острое	36 (19,57)
Хроническое рецидивирующее	112 (60,86)
Хроническое непрерывное	36 (19,57)
Степень тяжести текущей атаки	
Легкая	36 (19,57)
Среднетяжелая	99 (53,81)
Тяжелая	43 (23,37)
Ремиссия	6 (3,26)
Протяженность макроскопического поражения	
Тотальное поражение	93 (50,54)
Левостороннее поражение	76 (41,30)
Проктит	15 (8,16)

поставлены с контрольной группой по параметрам, приведенным в **табл. 1**.

Особенности употребления алкогольных напитков, курения сигарет, питания, физической активности, эмоциональное и психическое напряжение изучены с использованием стандартизированных опросников [19, 20]. Все вопросы оформлены в единую форму, ответы собирались в формате интервью.

Статистический анализ выполнен в программном пакете StatSoft Statistica for Windows 11. Проверка нормальности распределения выполнена с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, распределение не удовлетворяло требованиям параметрического анализа. Для обработки данных применялись непараметрические методы статистики (критерий χ^2 Пирсона, U-тест Манна–Уитни, критерий серий Вальда–Вольфовица для независимых выборок). Взаимосвязь между показателями оценена с использованием корреляционного анализа Спирмена (rs). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка медианы и квартилей 1 и 3 в виде $Me [Q1; Q3]$; **табл. 2**.

Результаты

Немодифицируемые факторы КВР

Демографическая характеристика пациентов с ЯК и участников контрольной группы представлена в табл. 3. Значимых отличий по полу, возрасту между группами не выявлено.

У участников исследования уточнялся семейный анамнез ранних ССЗ, значимых различий нет ($p=0,62$).

Поведенческие факторы КВР

Особенности питания сравниваемых групп представлены в табл. 4.

Больные ЯК значимо реже потребляли фрукты, чем участники контрольной группы ($p=0,01$). Все респонденты употребляли суммарно меньше фруктов и овощей в сутки, чем рекомендовано Всемирной организацией здравоохранения [21]. Больные ЯК значимо чаще пили чай и кофе с сахаром ($p=0,03$). Пациенты с ЯК значимо реже занимались физическими упражнениями на регулярной основе, чем участники группы сравнения ($p=0,03$). Продолжительность физической активности в группах значимо не различалась ($p=0,09$). О работе в саду, огороде и на даче участники в двух группах заявляли с сопоставимой частотой ($p=0,98$). Продолжительность работы в саду, огороде и на даче между участниками основной и контрольной группы значимо не отличалась: 10 [5; 15] и 13 [7; 20] ч соответственно ($p=0,48$).

Встречаемость курящих лиц в основной группе составила 9,24%, в группе контроля – 14,28% ($p=0,28$). Индекс курильщика в группе случаев – 5 [1,5; 12] и 4,5 [2,125; 20] в группе контроля ($p=0,51$). Больные ЯК значимо реже сообщали об употреблении пива, вина, чем респонденты в группе сравнения (табл. 5). Доля потребляющих крепкие алкогольные напитки и потребление указанных напитков между группами значимо не отличались ($p=0,22$; $p=0,55$ соответственно).

Больные ЯК испытывали высокий уровень стресса (1–1,99 балла) по сравнению с группой контроля, суммарный балл положительных и отрицательных ответов в последней соответствовал среднему и низкому уровню стресса (2,5–3 и более баллов). Выявлены значимые различия по утверждениям: «Пожалуй, я человек нервный» ($p<0,01$); «Я очень беспокоюсь о своей работе» ($p<0,01$); «Я часто ощущаю нервное напряжение» ($p=0,01$); «Повседневная деятельность вызывает большое напряжение» ($p<0,01$); «К концу дня я совершенно истощен физически и психически» ($p=0,01$); «В моей семье часто возникают напряженные отношения» ($p<0,01$).

Биологические факторы КВР

Индекс массы тела (ИМТ) в основной группе на момент анкетирования составил 24,0 [21,2; 28,4] кг/м², в группе контроля – 24,9 [21,5; 29,3] кг/м², значимых различий не выявлено ($p=0,58$). Наличие избыточной массы тела и ожирения выявлено у 45,11% больных ЯК.

При оценке уровня общего холестерина (ОХ) в сыворотке крови значимых различий не выявлено ($p=0,31$): 4,5 [4; 5,1] ммоль/л – в группе больных ЯК и 4,5 [4,1; 5,3] ммоль/л – в контрольной группе. При оценке уровня ОХ у больных ЯК в зависимости от пола значимых различий нет ($p=0,91$): 4,5 [4; 5,1] ммоль/л – у женщин и 4,5 [4; 5,2] ммоль/л – у мужчин. Уровень ОХ у больных ЯК прямо коррелировал с возрастом ($p<0,05$) и не зависел от продолжительности заболевания ($p>0,05$); рис. 1.

При сравнении уровня липидного спектра в группе больных ЯК в зависимости от пола значимых различий нет

Таблица 3. Демографическая характеристика пациентов с ЯК и участников контрольной группы

Table 3. Demographics of UC patients and control group participants

Параметр	Группа ЯК	Группа контроля	Уровень значимости, p
Возраст, годы	Me 42 [32; 58]	Me 39,5 [26; 49,5]	0,13
Пол, абс. (%)	Женщины – 99 (53,81) Мужчины – 85 (46,19)	Женщины – 37 (66,07) Мужчины – 19 (33,92)	0,10

Таблица 4. Особенности питания участников исследования

Table 4. Nutritional features of the study participants

Особенности потребления	Группа ЯК	Группа контроля	Уровень значимости, p
Фрукты, г/сут	57,14 [28,57; 146,42]	100 [57,14; 200]	0,01
Овощи, г/сут	150 [64,29; 200]	135,71 [85,71; 200]	0,59
Мясо, г/сут	150 [100; 200]	146,42 [85,71; 200]	0,25
Острая, жареная, копченая пища (раз в неделю)	3 [1; 4,5]	2 [1; 3]	0,94
Фаст-фуд (раз в год)	1 [0; 12]	2 [0; 12]	0,18
Кондитерские изделия (раз в неделю)	2 [0,5; 7]	2 [1; 4]	0,29
Чай/кофе с сахаром (раз в неделю)	14 [0; 21]	2 [0; 12]	0,03
Количество кубиков (чайных ложек) сахара в чае/кофе	2 [0; 2]	1 [0; 2]	0,33

(во всех случаях $p>0,05$). Значимых различий показателей липидного спектра между женщинами и мужчинами моложе 40 лет также не выявлено (во всех случаях $p>0,05$).

Установлена значимо более высокая встречаемость АГ у больных ЯК: 57 (30,97%) человек в группе ЯК и 6 (10,71%) участников в группе контроля ($p<0,01$). СД 2 выявлен у 8 (4,35%) пациентов с ЯК. В контрольной группе больные СД 2 отсутствовали, анализ наличия связи между двумя категориальными переменными не выполнен. В связи с возможным влиянием приема глюкокортикостероидов на цифры артериального давления и обмен глюкозы у больных отдельно проведена оценка встречаемости АГ и СД 2 среди больных ЯК с атакой легкой степени тяжести/ремиссией заболевания и больных со среднетяжелой/тяжелой

Таблица 5. Особенности употребления вина и пива у участников исследования**Table 5. Peculiarities of wine and beer consumption in the study participants**

Параметр	Группа ЯК	Группа контроля	Уровень значимости, p
Употребляют некрепленое вино, абс. (%)	Да – 79 (42,93)	Да – 42 (75,00)	<0,01
	Нет – 105 (57,07)	Нет – 14 (25,00)	
Количество некрепленого вина в сутки, г	0,82 [0,55;6,58]	2,6 [0,82;13,15]	0,04
	Употребляют крепленое вино, абс. (%)	Да – 11 (5,98) Нет – 173 (94,02)	Да – 14 (25,00) Нет – 42 (75,00)
Количество крепленого вина в сутки, г	1,09 [0,27; 1,92]	0,34 [0,27; 1,1]	0,24
	Употребляют пиво, абс. (%)	Да – 72 (39,13) Нет – 112 (60,87)	Да – 32 (57,14) Нет – 24 (42,86)
Количество пива в сутки, г	33,33 [9,16; 200]	16,67 [5; 53,33]	0,06

атакой ЯК. Значимых отличий между подгруппами не выявлено (рис. 2).

Среди больных ЯК с атакой легкой степени тяжести/ремиссией выявлен 1 (2,44%) пациент с СД 2. Среди пациентов со средней/тяжелой степенью атаки ЯК 7 (4,90%) человек страдали СД 2 ($p=0,49$).

Риск смерти от ССЗ в течение 10 лет

У участников исследования обеих групп моложе 40 лет определен относительный КВР. Установлено отсутствие значимых различий ($p=0,29$) между группами. Среди больных ЯК моложе 40 лет значимых различий в степени относительного КВР между мужчинами и женщинами не выявлено ($p=0,76$). При оценке 10-летнего риска смерти от ССЗ у лиц без клинических проявлений атеросклероза 40 лет и старше с использованием шкалы SCORE2 значимых различий между группами нет ($p=0,08$).

Обсуждение

Известно, что пациенты с ЯК имеют повышенный риск ССЗ [22], но рекомендаций по их профилактике не опубликовано. Мы стремились оценить распространенность традиционных факторов КВР у пациентов с ЯК, сравнивая их с группой контроля. В представленном исследовании продемонстрировано, что больные ЯК реже потребляли фрукты, чаще пили чай и кофе с сахаром. Пациенты с ЯК реже занимались физическими упражнениями, а также испытывали высокий уровень стресса; 45,11% больных ЯК имели избыточную массу тела и ожирение, что указывает на постепенное изменение фенотипа больного, страдающего ЯК. Если ранее ЯК ассоциировался с низким ИМТ, то в последние годы получены данные о большой распространенности среди них пациентов с ожирением. Результаты ранее проведенных исследований продемонстрировали, что ожирение

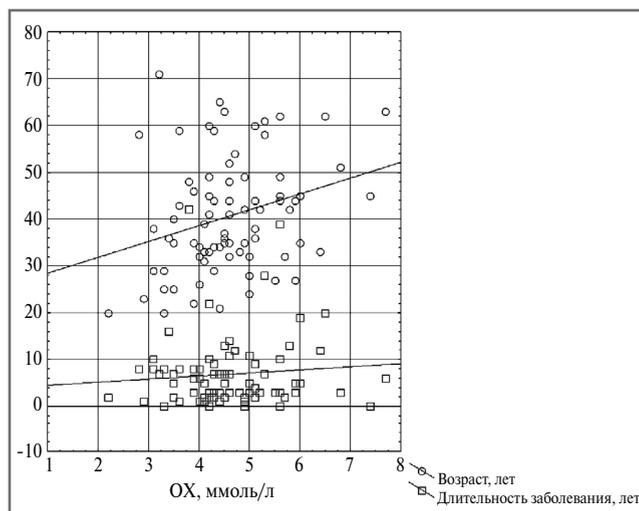


Рис. 1. Связь уровня ОХ с возрастом и длительностью течения ЯК.

Fig. 1. Correlation of total cholesterol with age and duration of UC.

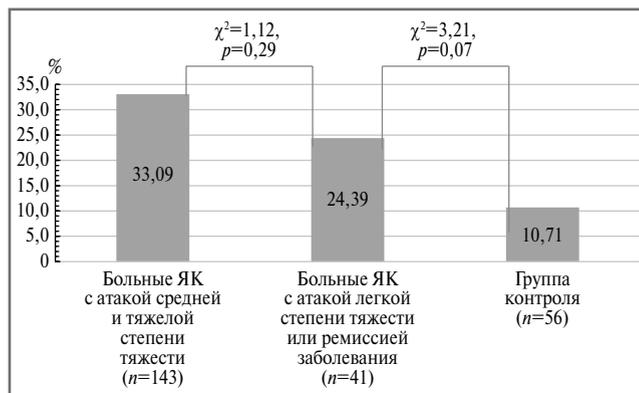


Рис. 2. Встречаемость АГ среди больных ЯК и в группе контроля.

Fig. 2. Hypertension in UC patients and in the control group.

является как фактором риска возникновения ВЗК [23], так и фактором их прогрессирования [24]. Нами установлена более высокая встречаемость АГ у больных ЯК, при том что факт приема глюкокортикостероидов учтен. Данное наблюдение требует дальнейшего изучения, поскольку может свидетельствовать о наличии механизмов формирования АГ и СД 2 у больных ЯК, связанных с повышением концентрации циркулирующих в плазме белков I-FABP, липополисахаридов, зонулина [25] и с изменением состава кишечной микробиоты, повышением проницаемости эпителиального барьера [26]. Уровень ОХ не отличался у больных ЯК от группы контроля. При оценке относительного и суммарного КВР не установлено значимых различий между группами. Оценка КВР с использованием соответствующих шкал основывается на традиционных факторах риска ССЗ. У больных ЯК данная тактика не позволяет учесть вклад хронического воспаления и дисфункции эндотелия, формирующихся вследствие изменения состава кишечной микробиоты и повышения проницаемости эпителиального кишечного барьера. Отсутствие значимых различий в уровне относительного и суммарного КВР свидетельствует об ограниченном вкладе традиционных факторов риска в развитие ССЗ у лиц с ЯК.

Управление рисками ССЗ у больных ЯК должно сосредоточиваться на персонализированном подходе и своевременном скрининге таких модифицируемых факторов КВР, как питание с низким содержанием пищевых волокон и избытком сахара в рационе, низкая физическая активность, психологический стресс, с последующей их коррекцией, что требует подхода мультидисциплинарной команды. Безусловно, среди профилактических мероприятий в отношении КВР наиболее важными являются поддержание ремиссии ЯК (что позволит расширить пищевой рацион и физическую активность), регулярное обследование пациентов, включающее контроль липидного спектра, артериального давления, а также своевременное проведение их коррекции при повышенных значениях. В дальнейшем необходимы исследования с целью детального изучения механизмов, лежащих в основе развития ССЗ у больных ЯК, что послужит концепцией для создания специализированных инструментов скрининга.

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.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №23-25-10035 <https://rscf.ru/project/23-25-10035/>).

Funding source. The research was funded by the Russian Science Foundation (project №23-25-10035 <https://rscf.ru/project/23-25-10035/>).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ, протокол №6 от 11.05.2023. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Omsk State Medical University, Omsk, Russia, Protocol №6 of 11.05.2023. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ИМТ – индекс массы тела
КВР – кардиоваскулярный риск

ОХ – общий холестерин
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ЯК – язвенный колит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Язвенный колит. Клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/193_1#doc_b. Ссылка активна на 11.06.2023 [Ministry of Health of the Russian Federation. Ulcerative colitis. Clinical guidelines. 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/193_1#doc_b. Accessed: 11.06.2023 (in Russian)].
2. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-78. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32448-0
3. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):445-63 [Belousova EA, Abdulganieva DI, Alekseeva OP, et al. Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2018;46(5):445-63 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463
4. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., и др. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):66-73 [Kniazev OV, Shkurko TV, Kagramanova AV, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):66-73 (in Russian)]. DOI:10.17116/DOKGASTRO2020902166
5. Kuenzig ME, Manuel DG, Donelle J, Benchimol EI. Life expectancy and health-adjusted life expectancy in people with inflammatory bowel disease. *CMAJ*. 2020;192(45):E1394-402. DOI:10.1503/cmaj.190976
6. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425
7. Bergmark BA, Mathenge N, Merlini PA, et al. Acute coronary syndromes. *Lancet*. 2022;399(10332):1347-58. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02391-6
8. Aniwan S, Pardi DS, Tremaine WJ, Loftus EV Jr. Increased risk of acute myocardial infarction and heart failure in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(10):1607-15.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2018.04.031
9. Panhwar MS, Mansoor E, Al-Kindi SG, et al. Risk of myocardial infarction in inflammatory bowel disease: a population-based national study. *Inflam Bowel Dis*. 2019;25(6):1080-7. DOI:10.1093/ibd/izy354
10. Rungoe C, Basit S, Ranthe MF, et al. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. *Gut*. 2013;62(5):689-94. DOI:10.1136/gutjnl-2012-30328
11. Theocharidou E, Gossios TD, Griva T, et al. Is There an association between inflammatory bowel diseases and carotid intima-media thickness? Preliminary data. *Angiology*. 2014;65(6):543-50. DOI:10.1177/0003319713489876
12. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut*. 2011;60(7):937-43. DOI:10.1136/gut.2010.228585

13. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):191-288 [Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):191-288 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5155
14. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52. DOI:10.1016/S0140-6736(04)17018-9
15. Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3246 [Drapkina OM, Shalnova SA, Имаева АЕ, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3246 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3246
16. Jagannathan R, Patel SA, Ali MK, Narayan KMV. Global updates on cardiovascular disease mortality trends and attribution of traditional risk factors. *Curr Diab Rep*. 2019;19(7):44. DOI:10.1007/s11892-019-1161-2
17. Седых Д.Ю., Петрова Т.С., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В. Поведенческие факторы риска у пациентов с инфарктом миокарда и различной профессиональной принадлежностью (исследование в пилотной группе). *Атеросклероз*. 2023;18(4):338-53 [Sedykh DYu, Petrova TS, Khryachkova ON, Kashtalap VV. Behavioral risk factors in patients with myocardial infarction and different occupations (pilot study). *Atherosclerosis*. 2022;18(4):338-53 (in Russian)]. DOI:10.52727/2078-256X-2022-18-4-338-353
18. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А., и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колoproктология*. 2019;18(4):7-36 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Belousova EA, et al. Project: clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologiya*. 2019;18(4):7-36 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36
19. Шачкоте А. Введение в программу CINDI. *Профилактическая медицина*. 2017;20(2):5-9 [Shachkute A. Introduction to the CINDI program. *Profilakticheskaya meditsina*. 2017;20(2):5-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20172025-9
20. Reeder LG, Chapman JM, Coulson AH. Socioenvironmental stress, tranquilizers and cardiovascular disease. *Proceedings of the Excerpta Medica International Congress Series*. 1968;182:226-38.
21. Healthy diet. World Health Organization. 29 April 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>. Accessed: 11.07.2023.
22. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118-32. DOI:10.1053/j.gastro.2021.07.042
23. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, et al. Measures of obesity and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflam Bowel Dis*. 2015;21(2):361-8. DOI:10.1097/MIB.0000000000000283
24. Hu Q, Ren J, Li G, et al. The impact of obesity on the clinical course of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2017;23:2599-606. DOI:10.12659/msm.901969
25. Kim S, Goel R, Kumar A, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(6):701-18. DOI:10.1042/CS20180087
26. Gurung M, Li Z, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020;51:102590. DOI:10.1016/j.ebiom.2019.11.051

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.07.2023



OMNIDOCTOR.RU

Влияние лекарственного растительного препарата на частоту обострений цистита и метаболические параметры у пациенток с диабетом 2-го типа, принимающих глифлозины

О.В. Цыганкова^{✉1,2}, Н.Е. Евдокимова¹, О.В. Тимошенко¹, Л.Д. Латынцева¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», Новосибирск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Аннотация

Обоснование. Проблема рецидивирующих инфекций мочевых путей (ИМП) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) является актуальной, особенно при сочетании предрасполагающих факторов, таких как женский пол, анамнестические указания на эпизоды ИМП, терапия ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), а выбор эффективных и безопасных средств, в том числе с позиций бремени антибиотикорезистентности, затруднителен.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения лекарственного препарата Канефрон® Н для профилактики обострений рецидивирующего цистита и его влияние на метаболические параметры у пациенток с СД 2, принимающих иНГЛТ-2.

Материалы и методы. Проспективное рандомизированное открытое исследование в параллельных группах с участием 60 женщин. Основная группа в течение 3 мес принимала препарат Канефрон® Н. Основными параметрами оценки лечения явились частота рецидивов цистита, уровень альбуминурии (АУ), динамика уровней продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида в липопротеинах низкой плотности.

Результаты. В течение 3 мес приема препарата Канефрон® Н в 2 раза реже диагностировались обострения хронического цистита, выявлено уменьшение АУ в виде роста доли пациенток с ее оптимальным уровнем на 20%, сокращения на 50% частоты начального повышения АУ, отсутствия умеренной АУ у всех пациенток по окончании курса терапии. Отмечено снижение уровня малонового диальдегида в 1,4 раза ($p=0,019$).

Заключение. Растительный препарат Канефрон® Н может использоваться в качестве средства сопроводительной терапии и профилактического лечения длительностью не менее 3 мес у пациенток с СД 2, принимающих иНГЛТ-2 и имеющих рецидивирующий цистит.

Ключевые слова: рецидивирующий цистит, сахарный диабет 2-го типа, фитоуросептики, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, Канефрон® Н

Для цитирования: Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Тимошенко О.В., Латынцева Л.Д. Влияние лекарственного растительного препарата на частоту обострений цистита и метаболические параметры у пациенток с диабетом 2-го типа, принимающих глифлозины. Терапевтический архив. 2023;95(8):664–669. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202362

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Современное ведение пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) подразумевает обязательное назначение препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), или глифлозинов, у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, факторами риска их развития, хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек (ХБП) [1]. В других клинических ситуациях терапия иНГЛТ-2 назначается по усмотрению клинициста, с все возрастающей популярностью этого класса лекарственных средств, учитывая их высокую комбинативность [2]. Важно, что глифлозины являются «многофункциональной моносубстанцией», что обуславливает комплексную кардио-нефрометаболическую протекцию [3].

Во всех исследованиях, продемонстрировавших безопасность иНГЛТ-2, на фоне их применения значимо чаще, чем в группе плацебо, наблюдались случаи урогенитальных инфекций (прежде всего за счет генитального кандидоза), ассоциированных с хронической глюкозурией. Кроме того, к инфекционным процессам предрасполагают сам факт наличия СД 2, гипергликемия, сниженный гуморальный и клеточный иммунитет, диабетассоциированные нарушения моторики мочевого тракта, а также женский пол [4]. Если связь инфекции мочевых путей (ИМП) с приемом иНГЛТ-2 в общей популяции пациентов с СД 2 имеет противоречивый характер [5], то при наличии неблагоприятного анамнеза, например рецидивирующего цистита, по результатам постмаркетинговых исследований отчетливо

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Цыганкова Оксана Васильевна** – д-р мед. наук, проф. каф. неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО НГМУ, ст. науч. сотр. лаб. клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТГМ – филиала ИЦиГ СО РАН. Тел.: +7(913)323-95-81; e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0207-7063

Евдокимова Наталья Евгеньевна – аспирант, мл. науч. сотр. лаб. неотложной терапии НИИТГМ – филиала ИЦиГ СО РАН. ORCID: 0000-0003-3772-1058

Тимошенко Ольга Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. неотложной терапии НИИТГМ – филиала ИЦиГ СО РАН. ORCID: 0000-0002-6584-2060

Латынцева Людмила Дмитриевна – канд. мед. наук, зав. терапевтическим отд-нием клиники НИИТГМ – филиала ИЦиГ СО РАН. ORCID: 0000-0003-1913-5231

✉ **Oksana V. Tsygankova.** E-mail: oksana_c.nsk@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0207-7063

Natalia E. Evdokimova. ORCID: 0000-0003-3772-1058

Olga V. Timoshchenko. ORCID: 0000-0002-6584-2060

Lydmila D. Latyntseva. ORCID: 0000-0003-1913-5231

The effect of a medicinal plant preparation on the frequency of episodes of exacerbation of recurrent cystitis and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus taking glyphosins

Oksana V. Tsygankova^{1,2}, Natalia E. Evdokimova¹, Olga V. Timoshchenko¹, Lydmila D. Latyntseva¹

¹Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Abstract

Background. The problem of recurrent urinary tract infections (UTI) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM 2) is relevant, especially when there is a combination of predisposing factors, such as female gender, history of UTI episodes, and therapy with sodium glucose cotransporter type 2 (SGLT-2) inhibitors, and the choice of effective and safe means could cause some difficulties, including in terms of the burden of antibiotic resistance.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of the phytoproduct Canephron® N for the prevention of exacerbations of recurrent cystitis and the effect on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes taking SGLT-2 inhibitors.

Materials and methods. Prospective, randomized, open, parallel group study in 60 women. The main group took the drug Canephron® N for 3 months. The main parameters for evaluating were the frequency of recurrence of cystitis, level of albuminuria and LDL-cholesterol peroxidation product – malondialdehyde.

Results. Within 3 months of taking Canephron® N, exacerbations of chronic cystitis were diagnosed 2 times less often, a decrease in albuminuria was found in the form of an increase in the proportion of patients with an optimal level of albuminuria by 20%, a 50% reduction in the frequency of the initial increase in albuminuria, and the absence of moderate albuminuria in all patients at the end of course of therapy. A decrease in the level of MDA by 1.4 times was noted ($p=0.019$).

Conclusion. Thus, the herbal drug Canephron® N can be used for accompanying therapy and prophylactic treatment in patients with recurrent cystitis on the background of DM 2, taking SGLT-2 inhibitors. The course of therapy should last at least 3 months.

Keywords: recurrent cystitis, urinary tract infection, type 2 diabetes mellitus, phytotherapy, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, Canephron® N

For citation: Tsygankova OV, Evdokimova NE, Timoshchenko OV, Latyntseva LD. The effect of a medicinal plant preparation on the frequency of episodes of exacerbation of recurrent cystitis and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus taking glyphosins. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(8):664–669. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202362

прослеживается и может послужить поводом для отмены препарата [6].

Поиск лекарственных средств, применяемых для профилактики развития инфекций мочевыводящих путей, является важной научной задачей и перспективным направлением для исследований. В связи с глобальной проблемой антибиотикорезистентности желательно, чтобы эти средства не являлись представителями класса антибактериальных препаратов, имели растительное происхождение/принципиально иной механизм действия. Одним из таких медикаментов является растительный препарат Канефрон® Н (Бионорика СЕ, Германия). Этот лекарственный препарат утвержден Минздравом России (Рег. удостоверение №П N014244/02) и содержит в своем составе стандартизированные компоненты: траву золототысячника (*Centaurei herba*), корень любистока (*Levistici radix*) и листья розмарина (*Rosmarini folium*) [7]. В российских рекомендациях, посвященных ИМП (2021 г.), рассматривается его изолированное (без антибактериальной терапии) применение с целью профилактики рецидивов у пациентов с рецидивирующим (хроническим) циститом и в качестве альтернативной терапии обострений рецидивирующего неосложненного цистита [8]. Таким образом, проблема рецидивирующих ИМП у пациентов с СД 2 является актуальной, особенно при сочетании предрасполагающих факторов, таких как женский пол, анамнестические указания на эпизоды ИМП, терапия иНГЛТ-2, а выбор эффективных и безопасных средств, в том числе с позиций бремени антибиотикорезистентности, заслуживает особого внимания [9, 10].

Цель – оценить эффективность и безопасность применения фитопрепарата Канефрон® Н для профилактики обострений рецидивирующего цистита и его влияние на метаболические параметры у пациенток с СД 2, принимающих иНГЛТ-2.

Материалы и методы

Проспективное рандомизированное открытое исследование в параллельных группах выполнено с 09.2022 по 05.2023 (I и II этапы) в клинике НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, протокол №7 от 07.03.2023. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В исследование включены 60 женщин в возрасте 18–75 лет (медиана возраста 66 [60,5; 72] лет) с СД 2, получавших иНГЛТ-2 и имевших в анамнезе рецидивирующий цистит в фазе ремиссии (рис. 1). Период исследования – 6 мес (I этап: 3 мес терапии препаратом Канефрон® Н и II этап: 3 мес последующего наблюдения). Проведена простая рандомизация «конвертным» методом, пациенткам основной группы ($n=30$) дополнительно к стандартной терапии СД 2, включавшей глифлозин, назначен препарат Канефрон® Н по 2 таблетки 3 раза в день на 3 мес, пациенткам в контрольной группе ($n=30$) – только стандартная терапия СД 2, включавшая глифлозин. В статье представлены результаты I этапа исследования (терапия препаратом Канефрон® Н непрерывно в течение 3 мес).

Критерии включения:

1. Женщины в возрасте от 18 до 75 лет.
2. СД 2, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\leq 8\%$ в течение 3 мес и более до включения.
3. Наличие в терапии иНГЛТ-2.
4. Наличие в анамнезе рецидивирующего цистита и разрешение последнего рецидива не менее 1 мес назад до включения.
5. Прием статинов с достижением холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) $\leq 2,5$ ммоль/л в течение 1 мес и более до включения.



Рис. 1. Схема-дизайн I этапа исследования.

Fig. 1. Scheme-design of the 1st stage of the study.

6. Для женщин фертильного возраста – использование надежных средств контрацепции.

7. Подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения:

1. Применение препарата Канефрон® Н или любого другого лекарственного средства из растительного сырья в период 3 мес до включения.

2. Декомпенсация СД 2 (глюкоза венозной плазмы ≥ 15 ммоль/л).

3. Диагностированные ИМП, вызванные специфическими возбудителями.

4. Мочекаменная болезнь.

5. Пороки развития мочевыделительной системы, хирургические вмешательства на органах мочевыделительной системы, злокачественные новообразования мочевыделительной системы.

6. Цистит в фазе обострения; бессимптомная бактериурия.

7. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 45 мл/мин/1,73 м².

8. Прием петлевых диуретиков.

Основным параметром для определения противоречивой эффективности препарата Канефрон® Н стала оценка частоты рецидивов ИМП согласно клинической картине, результатам анкетирования по шкале симптомов острого цистита (ACSS), результатам анализа мочи с микроскопией осадка и бактериологического исследования мочи. На этапе скрининга с помощью опросника ACSS (часть А) исключены пациентки с рецидивирующим циститом в фазе обострения.

Затем опросник ACSS (часть Б) использовался для выявления острой фазы рецидивирующего цистита на визитах, а также на внеочередном визите (при необходимости)

Таблица 1. Данные пациенток в обеих группах

Table 1. Data of patients in both groups

Параметр	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	P
Возраст, лет	58 [54,5; 68]	59 [52; 68]	0,704
Длительность СД 2, лет	8,6 [6,1; 9,9]	8,1 [5,5; 10,9]	0,675
Гликемия натощак, ммоль/л	7,7 [6,5; 10,4]	7,2 [6,7; 9,9]	0,457
HbA _{1c} , %	7,7 [6,1; 8,6]	7,4 [6,3; 8,4]	0,798
Индекс массы тела, кг/м ²	35,9 [30,1; 37,9]	35,3 [31,1; 37,9]	0,874

при появлении 1 или более клинических признаков цистита: частое болезненное мочеиспускание малыми порциями; рези, жжение при мочеиспускании; ложные позывы; боль над лоном; примесь крови в моче [8]. Фаза обострения рецидивирующего цистита регистрировалась при наличии типичных симптомов, оцененных в опроснике ACSS (≥ 6 баллов), и/или > 10 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии осадка мочи, увеличении количества бактерий, эритроцитурии и/или микробном числе $\geq 10^3$ КОЕ/мл.

Уровень продуктов перекисного окисления липидов в ЛНП определялся исходя из значений малонового диальдегида (МДА) в этих частицах по инновационной методике, разработанной и запатентованной в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН г. Новосибирска [11]. Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ SPSS 19.0. Размер выборки рассчитан как число пациенток для оценки 95% доверительного интервала с шириной 0,18%. Характер распределения количественных признаков определялся методом Колмогорова–Смирнова. Учитывая ненормальное распределение изучаемых признаков, вычислялись медиана (Me), 25 и 75-й процентиля, переменные в двух группах сравнивали при помощи непараметрического U-критерия Манна–Уитни. T-критерий Уилкоксона использовали для обнаружения достоверных отклонений до и после лечения. Критерий χ^2 применялся для оценки качественных признаков. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Пациентки основной и контрольной групп получали дапаглифлозин (63 и 60% соответственно) или эмпаглифлозин (37 и 40%) и являлись сопоставимыми по структуре прочей антидиабетической терапии. Исследуемые группы не отличались по возрасту, «стажу» СД 2, сопутствующим заболеваниям, уровням систолического и диастолического артериального давления, частоте сердечных сокращений, индексу массы тела, СКФ, частоте и выраженности альбуминурии (АУ), медианным значениям печеночных трансаминаз, липидного спектра, гликемии натощак и HbA_{1c} (табл. 1, 3).

В группе женщин, получавших Канефрон® Н в течение 3 мес, в 2 раза реже отмечалось обострение хронического цистита по данным лабораторного исследования и клинической оценки по опроснику ACSS (7% по сравнению с 17% в группе контроля; $p=0,011$); табл. 2. Установлены достоверное снижение лейкоцитурии, эритроцитурии, бактериурии и лучшая субъективная оценка самочувствия у пациенток основной группы по сравнению с контрольной.

В основной группе у 67% пациенток отсутствовала АУ, в контрольной – у 73%. Альбумин-креатининовый индекс

Таблица 2. Частота обострения рецидивирующего цистита, оцененная на визитах 1 и 2**Table 2. Rate of exacerbation of recurrent cystitis assessed at visits 1 and 2**

Параметр	Основная группа (n=30)		p_1	Контрольная группа (n=30)		p_2	p_3
	визит 1	визит 2		визит 1	визит 2		
Обострение рецидивирующего цистита, абс. (%)	0	2 (7)	0,041	0	5 (17)	0,037	0,011
Опросник ACSS, баллы, Me [25; 75%]	2 [0; 3]	7 [3; 7]	0,038	2 [1; 4]	9 [6; 13]	0,031	0,018
Лейкоцитурия, абс. (%)	0	2 (7)	0,041	0	5 (17)	0,021	0,011
Эритроцитурия, абс. (%)	0	2 (7)	0,041	0	5 (17)	0,021	0,011
Бактериурия, абс. (%)	0	2 (7)	0,041	0	5 (17)	0,021	0,010
Микробное число 10^3 КОЕ/мл, абс. (%)	0	1 (3)	0,024	0	4 (13)	0,034	0,022

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: p_1 – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 2 в основной группе; p_2 – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 2 в контрольной группе; p_3 – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 2 между основной и контрольной группами.

Таблица 3. Оценка нефропротективного эффекта препарата Канефрон® Н**Table 3. Evaluation of the nephroprotective effect of Canephron® N**

Параметр	Основная группа (n=30)		p_1	Контрольная группа (n=30)		p_2	p_3
	визит 1	визит 2		визит 1	визит 2		
Альбумин/креатинин мочи (мг/г)							
• Оптимальный уровень (<10 мг/г), абс. (%)	20 (67)	26 (87)	0,011	22 (73)	24 (80)	0,894	0,765
• Норма/начальное повышение (10–29 мг/г), абс. (%)	8 (26)	4 (13)	0,026	7 (23)	6 (20)	0,768	0,883
• Умеренное повышение (30–300 мг/г), абс. (%)	2 (7)	0	0,019	1 (3)	0	0,054	–
СКФ (СКД-ЕРІ на основании креатинина)	58 [54; 68]	66 [57; 70]	0,494	61 [55; 69]	63 [54; 72]	0,878	0,778
СКФ (СКД-ЕРІ на основании цистатина С)	49 [45; 56]	53 [49; 62]	0,378	50 [47; 64]	54 [48; 66]	0,873	0,373

мочи превышал оптимальный уровень у 26% пациенток основной группы и у 23% – контрольной, а умеренная АУ отмечена у 7 и 3% пациенток соответственно. После 3 мес терапии препаратом Канефрон® Н количественные показатели АУ значимо улучшились, со снижением изучаемого соотношения до <10 мг/г у 87% пациентов ($p=0,011$), частота нормального/начального повышения АУ сократилась на 50% (с 26 до 13%; $p=0,026$), умеренной АУ не определялось ($p=0,019$); **табл. 3.** В контрольной группе в рамках визита 2 не выявлено пациентов с умеренной АУ, однако частота встречаемости оптимальных уровней и нормальной/начально повышенной АУ не изменилась ($p>0,05$). Параметры СКФ до и после 3-месячного периода лечения между группами не отличались как при расчете по уровню креатинина, так и по показателям цистатина С ($p>0,05$).

Уровень гликемии натощак в основной группе к визиту 2 снизился на 10,4% (7,7 [6,5; 10,4] и 6,9 [5,5; 10,3] ммоль/л; $p=0,006$), в то время как в контрольной – динамики не претерпел; HbA_{1c} ни в одной из групп к визиту 2 не изменился ($p>0,05$). Изменений концентраций печеночных трансаминаз также не обнаружено ($p>0,05$). В основной группе отмечено значительное (на 25,4%) снижение уровня МДА в ЛНП (6,3 [2,1; 7,4] и 4,7 [1,6; 6,3] мкмоль/л; $p=0,011$) относительно исходных значений; значения МДА в основной группе через 3 мес терапии оказались в 1,4 раза ниже по сравнению с группой контроля (4,7 [1,6; 6,3] и 6,5 [4,0; 8,8] мкмоль/л; $p=0,019$).

Обсуждение

В России в течение жизни острый цистит переносят 20–25% женщин, чаще всего в возрасте 25–30 лет и старше 55 лет, у 10% из них наблюдается рецидивирующее течение [8], особенно при наличии СД 2 [12]. В связи с этим предметом нашего исследования явилась группа женщин с медианой возраста 66 [60,5; 72] лет с СД 2, получающих иНГЛТ-2 и имеющих в анамнезе рецидивирующий цистит, как наиболее уязвимая когорта пациентов.

Показано, что даже минимальная и умеренная протеинурия являются независимым неблагоприятным прогностическим фактором развития ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний при СД 2 [13]. Эпидемиологические исследования фиксируют важный патоморфоз диабетической нефропатии, когда снижение СКФ начинается без предшествующей потери белка. Так, проведенное в США исследование NHANES, которое оценивало динамику проявлений ХБП у 6521 взрослого больного СД 2, выявило снижение превалентности АУ с 20,8 до 15,6% [14]. Таким образом, особое значение для клинической практики имеет стратегия как можно более раннего распознавания признаков нарушения функции почек, а также изучение возможных методов нефропротекции [15].

Согласно действующим клиническим рекомендациям по ХБП 2021 г. [16] АУ менее 30 мг/г при оценке методом соотношения альбумина к креатинину мочи является нормальной или начальным повышением. Однако накопленные в настоящее время сведения обосновывают более строгую

нижнюю границу нормы – до 10 мг/г, поскольку в диапазоне 10–29 мг/г сохраняется связь между уровнем альбумина мочи и риском сердечно-сосудистых осложнений [17]. В нашем исследовании выделена группа с соотношением альбумин/креатинин мочи <10 мг/г как отсутствие АУ (оптимальный уровень) и показано, что частота встречаемости АУ в интервале 10–29 мг/г через 3 мес у пациентов, принимающих Канефрон® Н, оказалась в 2 раза реже, чем в группе сравнения, а пациенток с умеренным повышением на визите 2 в основной группе не обнаружено, также на 20% увеличилось число женщин с оптимальным уровнем АУ. В контрольной группе какой-либо динамики уровня АУ не выявлено. Полученный антипротеинурический эффект препарата Канефрон® Н выявлен нами впервые у женщин с рецидивирующим циститом, принимающих иНГЛТ-2 по поводу СД 2, однако согласуется с выполненными ранее работами, включающими другие когорты пациентов, в том числе с СД [9, 10].

Широкий спектр влияния на различные звенья обмена веществ – «метаболический тунинг» – определяет важнейшую роль иНГЛТ-2 в курации коморбидного пациента с СД 2 [3]. При наличии выраженной АУ на всех стадиях ХБП к препаратам 1-й линии относят иНГЛТ-2 с доказанными свойствами замедлять прогрессирование ХБП в этой популяции (канаглифлозин, дапаглифлозин). Ко 2-й линии в этой популяции больных с ХБП относят эмпаглифлозин, эртуглифлозин. Нефрологический аспект профиля безопасности препаратов содержит незначительный риск урогенитальных инфекций и коррекцию дозы по СКФ [14].

Наряду с соблюдением правил личной гигиены в современных условиях мировой антибиотикорезистентности большое внимание уделяется растительным препаратам с уросептическими свойствами. По результатам нашей работы на фоне 3-месячного приема комбинированного растительного препарата Канефрон® Н частота обострений хронического цистита оказалась в 2,4 раза ниже по сравнению с теми, кто принимал глифлозин без профилактического назначения фитоуросептика. Таким образом, первичная конечная точка нашего исследования достигнута – продемонстрирован противорецидивный эффект препарата у пациенток с СД 2 и рецидивирующим циститом в анамнезе, принимающих иНГЛТ-2. Эффективность применяемой терапии в профилактике рецидивов ИМП показана в схожих клинических исследованиях [9, 18], однако принципиальной новизной нашего протокола является оценка влияния фитопрепарата Канефрон® Н в особой когорте пациенток – принимающих глифлозины.

Также научный интерес представляет динамика МДА как универсального маркера оксидативного стресса. Нами выявлено снижение уровней гликемии, а также МДА, оцененного по авторской методике непосредственно в ЛНП, как показателя их прооксидантного статуса. Ранее Л.П. Мартынюк и соавт., оценивая влияние растительного препарата Канефрон® Н на течение диабетической нефропатии у мужчин и женщин с СД 2, получающих метформин и препараты сульфамочевины ($n=59$), также обнаружили значительное снижение концентрации МДА, определенно в сыворотке крови (на 38,6%) [9]. В доступных литературных источниках других данных по этой проблематике нами не обнаружено.

Мы не выявили каких-либо неблагоприятных реакций, связанных с приемом препарата Канефрон® Н, его влияния на уровень аминотрансфераз печени и СКФ в течение 3-месячного периода лечения, что соответствует уже известному профилю его безопасности, продемонстрированному в других клинических исследованиях [9, 18].

Заключение

Растительный препарат Канефрон® Н обладает благоприятным метаболическим профилем и может использоваться в качестве средства сопроводительной терапии и профилактики длительного лечения длительностью не менее 3 мес у пациенток с рецидивирующим циститом на фоне СД 2, принимающих иНГЛТ-2. Такая терапия обеспечивает возможность длительного приема глифлозинов, реализующих множественные положительные кардионефропротективные эффекты и увеличивающих продолжительность жизни пациентов с СД 2, а также обеспечивает снижение риска рецидивов ИМП.

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. О.В. Цыганкова – концепция и дизайн исследования, написание текста, финальное редактирование рукописи; Н.Е. Евдокимова, О.В. Тимошенко – сбор и анализ полученных материалов, написание текста; Л.Д. Латынцева – редактирование и финальное утверждение рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. O.V. Tsygankova – the concept and design of the study, writing the text, final editing of the manuscript, N.E. Evdokimova and O.V. Timoshchenko – collection and analysis of material received, writing, L.D. Latyntseva – editing and final approval of the manuscript.

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол №7 от 07.03.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Protocol 7, 07.03.2023. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Исследование было поддержано правительством. Работа выполнена частично по Госзаданию в рамках бюджетной темы №122031700094-5.

Funding source. The study was supported by the Governmental. Task, assignment number №122031700094-5.

Список сокращений

АУ – альбуминурия
 ИМП – инфекция мочевых путей
 иНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
 ЛНП – липопротеины низкой плотности
 МДА – малоновый диальдегид

СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ACSS – шкала симптомов острого цистита
 HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-86. DOI:10.2337/dci22-0034.
- Клинические рекомендации РФ. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. М., 2022. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/сахарный-диабет-2-типа-у-взрослых-кр-рф-2022/17220>. Ссылка активна 11.07.2023 [Clinical recommendations of the Russian Federation. Type 2 diabetes mellitus in adults. Moscow, 2022. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/diabetes-mellitus-2-type-in-adults-kr-rf-2022/17220>. Accessed: 11.07.2023 (in Russian)].
- Цыганкова О.В., Тимошенко О.В., Тузовская О.В., и др. Потенциальные новые точки приложения ингибиторов SGLT2 у пациентов с сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом, неалкогольной жировой болезнью печени и анемией (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(6):4-14 [Tsygankova OV, Timoshchenko OV, Tuzovskaya OV, et al. Potential new points of application of SGLT2 inhibitors in patients with heart failure in combination with diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and anemia (literature review). *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(6):4-14 (in Russian)]. DOI:10.18699/SSMJ20220601
- Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Попов С.И. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2020;23(5):475-91 [Salukhov VV, Khalimov YuSh, Shustov SB, Popov SI. SGLT2 inhibitors and the kidney: mechanisms and main effects in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2020;23(5):475-91 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12123
- Стуров Н.В., Попов С.В., Мампория Н.К., Магер А.А. Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом 2-го типа с фармакологической глюкозурией. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):106-9 [Sturov NV, Popov SV, Mamporia NK, Mager AA. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus with pharmacological glucosuria. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(11):106-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.11.000581
- Figueiredo IR, Rose SCP, Freire NB, et al. Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and urinary tract infections in type 2 diabetes patients: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras*. 2019;65(2):246-52. DOI:10.1590/1806-9282.65.2.246
- Канефрон Н. Регистрационное удостоверение. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6d74e58a-dcaf-46ca-83a3-eb652e51cadf. Ссылка активна на 11.07.2023 [Kanefron N. Registration certificate. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6d74e58a-dcaf-46ca-83a3-eb652e51cadf. Accessed: 11.07.2023 (in Russian)].
- Клинические рекомендации РФ. Цистит у женщин. М., 2021. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/цистит-у-женщин-кр-рф-2021/16903>. Ссылка активна на 11.07.2023 [Clinical recommendations of the Russian Federation. Cystitis in women. Moscow, 2021. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/cystitis-in-women-kr-rf-2021/16903>. Accessed: 11.07.2023 (in Russian)].
- Мартынюк Л.П., Мартынюк Л.П., Ружицкая О.А., Мартынюк Е.С. Влияние растительного препарата Канефрон® Н на течение диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: результаты сравнительного когортного исследования. *Почки*. 2015;1(11):24-32 [Martynyuk LP, Martynyuk LP, Ruzhitskaya OA, Martynyuk ES. The effect of the herbal preparation Canephron® N on the course of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a comparative cohort study. *Kidneys*. 2015;1(11):24-32 (in Russian)].
- Иванов Д.Д., Назаренко В.И., Кушниренко С.В., и др. Терапевтические возможности препарата Канефрон Н в лечении инфекций мочевых путей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом. *Здоров'я України XXI сторіччя*. 2004;21(106):28 [Ivanov DD, Nazarenko VI, Kushnirenko SV, et al. Therapeutic potential of Canephron N in the treatment of urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Health of Ukraine XXI century*. 2004;21(106):28 (in Russian)].
- Рагино Ю.И., Душкин М.И. Резистентность к окислению гепарин-резистентных В-липопротеидов сыворотки крови при ишемической болезни сердца. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1998;11:3-5 [Ragino YuI, Dushkin MI. Oxidation resistance of heparin-resistant B-lipoproteins in blood serum in coronary heart disease. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 1998;11:3-5 (in Russian)].
- Kamei J, Yamamoto S. Complicated urinary tract infections with diabetes mellitus. *J Infect Chemother*. 2021;27(8):1131-6. DOI:10.1016/j.jiac.2021.05.012
- Козиолова Н.А., Полянская Е.А., Миронова С.В. Сахарный диабет 2 типа и микрососудистые осложнения у больных стабильной ишемической болезнью сердца: распространенность, прогноз и выбор антитромботической терапии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(4):7-24 [Koziolova NA, Polyanskaya EA, Mironova SV. Type two diabetes mellitus and microvascular complications in patients with coronary artery disease: prevalence, prognosis and choice of antithrombotic therapy. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(4):7-24 (in Russian)]. DOI:10.21886/2712-8156-2022-3-4-7-24
- Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among us adults with diabetes, 1988–2014. *JAMA*. 2016;316(6):602-10. DOI:10.1001/jama.2016.10924
- Цыганкова О.В., Худякова А.Д., Латынцева Л.Д., Ложкина Н.Г. Сердечно-сосудистый континуум: от факторов риска до систолической сердечной недостаточности. *Атеросклероз*. 2017;13(4):42-6 [Tsygankova OV, Khudyakova AD, Latyntseva LD, Lozhkina NG. Cardiovascular continuum: from risk factors to systolic heart failure. *Atherosclerosis*. 2017;13(4):42-6 (in Russian)].
- Клинические рекомендации РФ. Хроническая болезнь почек. М., 2021. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/10/1042_kr21N18MZ.pdf. Ссылка активна на 11.07.2023 [Clinical guidelines. Chronic kidney disease. Moscow, 2021. Available at: http://disuria.ru/_ld/10/1042_kr21N18MZ.pdf. Accessed: 11.07.2023 (in Russian)].
- Márquez DF, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Ruilope L. Microalbuminuria and cardiorenal risk: old and new evidence in different populations [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research*. 2019;8(F1000 Faculty Rev):1659. DOI:10.12688/f1000research.17212.1
- Бердичевский Б.А., Бердичевский В.Б., Шидин В.А., и др. Канефрон Н в купировании недиабетической глюкозурии у пациентов с рецидивирующим течением инфекции верхних мочевыводящих путей. *Урология*. 2021;3:28-32 [Berdichevskiy BA, Berdichevskiy VB, Shidin VA, et al. Kanefron N in the treatment of non-diabetic glucosuria in patients with recurrent upper urinary tract infection. *Urologiya*. 2021;3:28-32 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2021.3.28-32



Статья поступила в редакцию /
 The article received: 11.07.2023

OMNIDOCTOR.RU

Сравнение эффективности оригинального рабепразола и воспроизведенных препаратов (дженериков) в монотерапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

О.В. Крапивная[✉]

¹ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Хабаровск», Хабаровск, Россия;

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

Аннотация

Цель. Провести сравнительную оценку эффективности оригинального рабепразола и дженериков при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с помощью pH-импедансометрии.

Материалы и методы. Пациентов ($n=35$) с диагнозом ГЭРБ разделили на 2 группы. Участники в 1-й ($n=17$, $45,2\pm 1,7$ года) принимали оригинальный рабепразол (Париед) по 20 мг/сут, во 2-й ($n=18$, $48,1\pm 1,9$ года) – дженерик по 20 мг/сут. На 10-й день терапии всем пациентам выполнили суточную pH-импедансометрию пищевода (Ohmega, Medical Measurement Systems, Нидерланды). Проанализирован процент времени с $\text{pH}<4$ в пищеводе, общее количество и количество кислых, слабокислых и слабощелочных гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР), латентный период и время действия рабепразола. Клиническую эффективность препарата оценивали по опроснику GerdQ. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программ Microsoft Office 2010 (Excel) и Biostat 2000.

Результаты. Достоверных различий между двумя группами пациентов по полу, возрасту, индексу массы тела, частоте курения, форме ГЭРБ не отмечено ($p>0,05$). Средняя продолжительность действия оригинального рабепразола оказалась достоверно выше, чем воспроизведенных аналогов ($13,2\pm 0,6$ и $8,8\pm 0,7$ ч соответственно, $p<0,05$). В группе оригинального рабепразола по сравнению с группой дженериков отмечены более низкие следующие значения: общее количество ГЭР – $47,0$ [$43,3$; $60,0$] и $71,8$ [$54,3$; $95,0$] соответственно, $p<0,05$; процент времени с внутрипищеводным $\text{pH}<4$ – $1,8$ [$0,5$; $2,3$] и $2,1$ [$0,3$; $6,8$] соответственно, $p<0,05$; количество кислых ГЭР – $4,7$ [$2,2$; $12,0$] и $23,3$ [$12,6$; $32,0$] соответственно, $p<0,05$. Суммарный балл по опроснику GerdQ в 1-й группе оказался достоверно ниже, чем во 2-й – $5,4\pm 0,1$ и $6,9\pm 0,4$ соответственно ($p>0,05$).

Заключение. При лечении ГЭРБ оригинальным рабепразолом в сравнении с дженериками отмечены достоверно большая продолжительность подавления кислотной продукции, более выраженное снижение показателей эзофагеальной ацидификации, статистически более значимое клиническое улучшение.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, оригинальный рабепразол, дженерики

Для цитирования: Крапивная О.В. Сравнение эффективности оригинального рабепразола и воспроизведенных препаратов (дженериков) в монотерапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Терапевтический архив. 2023;95(8):670–673.

DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202346

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Comparison of the effectiveness of rabeprazole original and generic products in the monotherapy of gastroesophageal reflux disease

Oksana V. Krapivnaia[✉]

¹Khabarovsk Clinical Hospital "RZD-Medicine", Khabarovsk, Russia;

²Far East State Medical University, Khabarovsk, Russia

Abstract

Aim. To compare the effectiveness of rabeprazole original and generic products in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) using impedance-pH monitoring.

Materials and methods. Patients ($n=35$) diagnosed with GERD were divided into two groups. Group 1 patients ($n=17$, 45.2 ± 1.7 years) received the rabeprazole original product (Pariet) 20 mg/day; Group 2 patients ($n=18$, 48.1 ± 1.9 years) received 20 mg/day of a generic product. On Day 10 of therapy, all patients underwent 24-hour esophagus impedance-pH monitoring (Ohmega, Medical Measurement Systems, the Netherlands). The percentage of time with $\text{pH}<4$ in the esophagus, the total number and number of acidic, slightly acidic and slightly alkaline gastroesophageal refluxes (GERs), the latency period, and the duration of rabeprazole action were analyzed. The clinical efficacy of the drug was assessed using the GerdQ questionnaire. Statistical data were processed using Microsoft Office 2010 (Excel) and Biostat 2000 software packages.

Results. No significant differences were noted between the two groups of patients by gender, age, body mass index, smoking frequency, and GERD type ($p>0.05$). The average duration of action of the rabeprazole original product was significantly higher than that of the generics (13.2 ± 0.6 and 8.8 ± 0.7 h, respectively, $p<0.05$). In the rabeprazole original product group, compared to the generics group, the following values were lower: total GERs – 47.0 [43.3 ; 60.0] and 71.8 [54.3 ; 95.0], respectively, $p<0.05$; percentage of time with intraesophageal $\text{pH}<4$ – 1.8 [0.5 ; 2.3] and 2.1 [0.3 ; 6.8], respectively, $p<0.05$; the number of acidic GERs – 4.7 [2.2 ; 12.0] and 23.3 [12.6 ; 32.0], respectively, $p<0.05$. The total GerdQ questionnaire score in Group 1 was significantly lower than in Group 2 (5.4 ± 0.1 vs 6.9 ± 0.4 , respectively; $p>0.05$).

Conclusion. In treating GERD with the rabeprazole original product compared to generics, a significantly longer duration of acid production suppression, a more pronounced decrease in esophageal acidification, and a more statistically significant clinical improvement were observed.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, rabeprazole original product, generics

For citation: Krapivnaia OV. Comparison of the effectiveness of rabeprazole original and generic products in the monotherapy of gastroesophageal reflux disease. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(8):670–673. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202346

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Крапивная Оксана Владимировна – д-р мед. наук, зав. гастроэнтерологическим отд-нием ЧУЗ «КБ "РЖД-Медицина" г. Хабаровск», доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: ovkrapivnaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5912-3166

[✉]Oksana V. Krapivnaia. E-mail: ovkrapivnaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5912-3166

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является распространенным заболеванием, которое негативно влияет на качество жизни [1]. Ингибиторы протонной помпы считаются наиболее эффективными препаратами для лечения ГЭРБ [1]. Рабепразол благодаря фармакокинетическим особенностям способен быстро купировать клинические симптомы, обеспечить высокую частоту заживления эрозий пищевода и поддерживать длительную ремиссию [1]. В настоящее время на рынке доступен как оригинальный рабепразол, так и воспроизведенные препараты (дженерики) [2]. Вопрос о терапевтической эквивалентности оригинального рабепразола и дженериков остается недостаточно изученным.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности оригинального рабепразола и дженериков методом рН-импедансометрии при лечении ГЭРБ.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки в исследование включили 35 пациентов 34–63 лет с диагнозом ГЭРБ: 24 с неэрозивной рефлюксной болезнью, ранее подтвержденной рН-импедансометрией; 11 с длинным сегментом пищевода Барретта. Пациентов разделили на 2 группы: в 1-й ($n=17$) принимали оригинальный рабепразол (Парият) по 20 мг/сут, во 2-й ($n=18$) – один из дженериков рабепразола по 20 мг/сут.

Антисекреторную активность рабепразола оценили на 10-й день приема препарата по данным суточной рН-импедансометрии, проведенной с помощью аппаратного устройства Omega (Medical Measurement Systems, Нидерланды). Проанализированы следующие показатели: процент времени с $pH < 4$ в пищеводе, общее количество кислых, слабокислых и слабощелочных гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР) в сутки, латентный период и время действия рабепразола. Под латентным периодом понимали временной интервал от момента приема препарата до начала его действия, которое фиксировали при повышении рН-метрической кривой выше 4 в желудке [3]. Временной период от начала действия препарата до окончания (снижение уровня рН желудка ниже 4) свидетельствовал о продолжительности антисекреторного эффекта рабепразола [3].

Оценку клинической эффективности препарата провели с помощью опросника GerdQ, который включает 6 вопросов, оценивающих частоту изжоги, регургитации, тошноты, боли в эпигастрии, инсомнии, а также эффективность терапии ГЭРБ [4]. Каждому вопросу соответствует 4 варианта ответа: отсутствие симптомов, появление симптомов 1 раз, 2–3 раза или 4–7 раз в неделю. Каждый ответ оценивали по шкале от 0 до 3 баллов. Общий балл рассчитывали как сумму баллов по 6 вопросам – значение колебалось от 0 до 18.

Статистическую обработку данных провели с помощью пакетов программ Microsoft Office 2010 (Excel) и Biostat 2000. Количественные переменные при нормальном распределении показателей представлены как среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения ($X \pm m_x$), при асимметричном распределении показателей – в виде медианы, с расчетом 25 и 75-го квартилей, Me [25; 75]. Категориальные переменные показаны в процентах. Достоверность различий количественных переменных определена по U-критерию Манна–Уитни. Для непараметрических признаков применен двухсторонний вариант точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов двух групп

Table 1. Baseline patient characteristics of the two groups

Показатель	1-я группа ($n=17$)	2-я группа ($n=18$)	p
Средний возраст, годы, $X \pm m_x$	45,2 \pm 1,7	48,1 \pm 1,9	
Женщины/мужчины, абс.	7/10	7/11	
Индекс массы тела, кг/м ² , $X \pm m_x$	25,5 \pm 0,9	27,3 \pm 1,1	>0,05
Курение, абс. (%)	6 (35,3)	8 (44,4)	
Неэрозивная рефлюксная болезнь/пищевод Барретта, абс.	12/5	10/8	

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей суточной рН-импедансометрии пищевода у пациентов обеих групп

Table 2. Comparative characteristics of the 24-hour esophagus impedance-pH monitoring in patients of both groups

Показатель	1-я группа ($n=17$)	2-я группа ($n=18$)	p
Время с внутрипищеводным рН<4 в течение 24 ч, %	1,8 [0,5; 2,3]	2,1 [0,3; 6,8]	<0,05
Общее количество ГЭР в сутки, абс.	47,0 [43,3; 60,0]	71,8 [54,3; 95,0]	<0,05
Количество кислых ГЭР в сутки, абс.	4,7 [2,2; 12,0]	23,3 [12,6; 32,0]	<0,05
Количество слабокислых ГЭР в сутки, абс.	43,0 [32,1; 50,9]	54,1 [11,6; 94,5]	>0,05
Количество слабощелочных ГЭР в сутки, абс.	0 [0; 2,6]	0 [0; 2,1]	>0,05

Результаты

Исходные характеристики пациентов двух групп представлены в **табл. 1**. Не отмечено достоверных различий между двумя группами пациентов по полу, возрасту, индексу массы тела, частоте курения, форме ГЭРБ ($p > 0,05$).

По результатам интрагастрального рН-мониторинга на 10-й день антисекреторной терапии латентный период оригинального рабепразола составил 1,5 \pm 0,3 ч, дженериков – 2,4 \pm 0,2 ч. Различия не достигали уровня статистической значимости ($p > 0,05$). Средняя продолжительность действия оригинального рабепразола оказалась достоверно выше, чем воспроизведенных аналогов (13,2 \pm 0,6 и 8,8 \pm 0,7 ч соответственно, $p < 0,05$); **рис. 1**.

По данным суточной рН-импедансометрии пищевода в группе оригинального рабепразола среднее количество кислых ГЭР оказалось в 4 раза меньше, чем в группе дженериков: 4,7 [2,2; 12,0] и 23,3 [12,6; 32,0] соответственно, $p < 0,05$ (**табл. 2**). Среднесуточная медиана процента времени с уровнем рН<4 в пищеводе достоверно ниже у пациентов, получавших оригинальный рабепразол, чем у

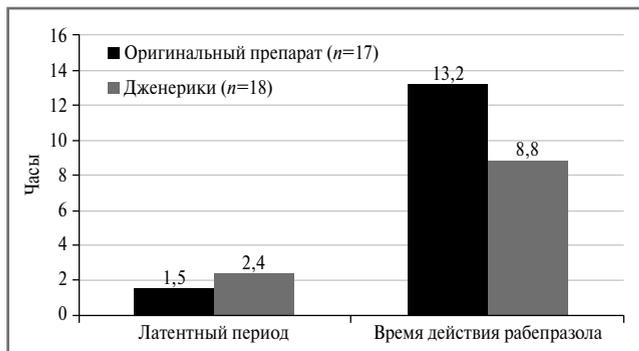


Рис. 1. Антисекреторный эффект оригинального рабепразола и дженериков у больных ГЭРБ по данным интрагастрального рН-мониторинга.

Fig. 1. The antisecretory effect of the original rabeprazole and generics in patients with gastroesophageal reflux disease according to intragastric pH monitoring.

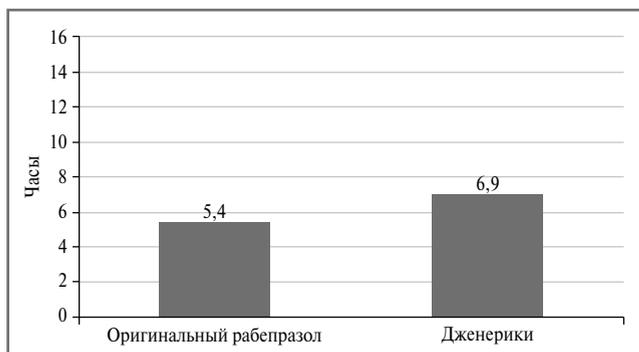


Рис. 2. Общий балл симптомов по опроснику GerdQ.

Fig. 2. GerdQ total symptom score.

тех, кто принимал воспроизведенные аналоги: 1,8 [0,5; 2,3] и 2,1 [0,3; 6,8] соответственно, $p < 0,05$. В 1-й группе общее количество ГЭР составило 47,0 [43,3; 60,0], во 2-й – 71,8 [54,3; 95,0], различия статистически значимы ($p < 0,05$). Показатели слабых и слабощелочных рефлюксов достоверно не различались между пациентами обеих групп ($p > 0,05$).

Таким образом, по данным суточной рН-импедансометрии оригинальный рабепразол оказывал более выраженное положительное влияние на показатели эзофагеальной ацидификации у пациентов с ГЭРБ. Различия в эффективности оригинального рабепразола и дженериков можно объяснить фармакологическими особенностями препаратов. По результатам нашего исследования, средняя продолжительность действия оригинального рабепразола оказалась достоверно выше, чем воспроизведенных аналогов.

Суммарный балл по опроснику GerdQ на 10-й день антисекреторной терапии в группе оригинального рабепразола оказался достоверно ниже, чем в группе дженериков ($5,4 \pm 0,1$ и $6,9 \pm 0,4$ соответственно, $p > 0,05$); **рис. 2**.

Обсуждение

Вопрос взаимозаменяемости препаратов в рамках одного международного непатентованного названия явля-

ется дискуссионным. Существенным аргументом в пользу дженериков считается их относительно низкая стоимость [5]. Однако воспроизведенные аналоги не всегда соответствуют по эффективности оригинальному препарату.

По данным проведенного исследования, через 10 дней терапии в обеих группах достигнуты целевые значения времени экспозиции кислоты в пищеводе (меньше 4%) и количества кислых ГЭР (меньше 42) [6]. Однако оригинальный рабепразол уменьшал эзофагеальную ацидификацию более эффективно по сравнению с дженериками. Среднее количество кислых ГЭР и процент времени с внутрипищеводным $pH < 4$ в течение 1 сут в группе оригинального рабепразола оказались достоверно ниже, чем в группе дженерических препаратов.

Продолжительность действия оригинального препарата значительно выше, чем дженериков. Благодаря более выраженному антисекреторному эффекту лечение оригинальным рабепразолом способствовало достоверно более низкому суммарному баллу симптомов по опроснику GerdQ по сравнению с дженерическими препаратами. Наши данные согласуются с результатами других авторов [2]. В одном из исследований показано, что у пациентов с ГЭРБ, получавших оригинальный рабепразол, среднее значение интрагастрального рН составило $3,93 \pm 0,21$, а у тех, кто принимал воспроизведенный препарат, – $3,19 \pm 0,18$ ($p < 0,05$) [2].

Одной из причин недостаточной терапевтической эффективности дженериков могут быть фармакокинетические особенности. Так, в лабораторных исследованиях *in vitro* продемонстрирована различная скорость и динамика высвобождения действующего вещества из воспроизведенных лекарственных препаратов рабепразола [7]. Это может привести к изменению концентрации препарата в крови и, как следствие, к недостаточной терапевтической эффективности.

Заключение

У пациентов с ГЭРБ при лечении оригинальным рабепразолом в сравнении с дженериками отмечена достоверно большая продолжительность подавления кислотной продукции, более выраженное снижение показателей эзофагеальной ацидификации, статистически более значимое клиническое улучшение.

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 авторов. 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. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

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

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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
2. Лопина О.Д., Нурғалиева Б.К., Лапина Т.Л. Актуальные тенденции в лечении кислотозависимых заболеваний: клиническая эффективность и безопасность рабепразола. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):55-63 [Lopina OD, Nurgalieva BK, Lapina TL. Current Trends in Treatment for Acid-Dependent Diseases: Clinical Efficacy and Safety of Rabeprazole. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):55-63 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-4-55-63
3. Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение 24-часовой рН-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):55-68 [Trukhmanov AS, Storonova OA, Ivashkin VT. Clinical impact of 24-hour pH-metry in esophageal and stomach diseases diagnostics and pharmacological drugs efficacy testing. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(6):55-68 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-6-55-68
4. Jonasson C, Wernersson B, Hoff DA, Hatlebakk JG. Validation of the GerdQ questionnaire for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(5):564-72. DOI:10.1111/apt.12204
5. Gawron AJ, Feinglass J, Pandolfino JE, et al. Brand name and generic proton pump inhibitor prescriptions in the United States: insights from the national ambulatory medical care survey (2006–2010). *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:689531. DOI:10.1155/2015/689531
6. Zerbib F, Roman S, Bruley Des Varannes S, et al; Groupe Français De Neuro-Gastroentérologie. Normal values of pharyngeal and esophageal 24-hour pH impedance in individuals on and off therapy and interobserver reproducibility. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(4):366-72. DOI:10.1016/j.cgh.2012.10.041
7. Ukwueze SE, Ogbokor M, Ezealisiji KM. Quality Assessment of Different Brands of Rabeprazole Tablets Marketed In Some Nigerian Cities. *J Pharm Chem Biol Sci*. 2017;5(4):345-53.

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.07.2023



OMNIDOCTOR.RU

Течение постковидного синдрома легкой степени тяжести у молодых пациентов

Г.С. Ивченко✉, Н.Н. Лобжанидзе, Д.С. Русина, Е.В. Денисова, А.А. Ивченко

ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», Ставрополь, Россия

Аннотация

Значительное число пациентов, перенесших COVID-19, страдают от постковидного синдрома, который значительно ухудшает качество жизни. Его проявления достаточно разнообразны, особое место среди них занимают когнитивные нарушения. Повреждение печени в результате непосредственного действия вируса, а также лечения новой коронавирусной инфекции может сохраняться длительное время в период восстановления и приводить к гипераммониемии, которая может обуславливать развитие когнитивных нарушений, в том числе минимальной печеночной энцефалопатии.

Цель. Изучить когнитивные нарушения при постковидном синдроме и возможность их коррекции с помощью препарата L-орнитин-L-аспартат.

Материалы и методы. В исследование вошли 30 студентов от 18 до 24 лет, переболевших COVID-19 и имеющих жалобы на снижение внимания, ухудшение памяти и другие когнитивные расстройства, присущие печеночной энцефалопатии латентной (0-й класс) или легкой (1-й класс) степени, без выраженных нарушений интеллекта, памяти, речи и способности к обучению. У молодых людей зарегистрированы гипераммониемия, повышенные уровни аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и γ -глутамилтранспептидазы, признаки печеночной энцефалопатии согласно результатам психометрических тестов. С целью коррекции уровня аммиака крови, признаков печеночной энцефалопатии и улучшения общего состояния всем пациентам в рамках исследования проводили терапию препаратом L-орнитин-L-аспартат.

Результаты и заключение. Зафиксированы улучшение объективного состояния, показателей печеночных ферментов, снижение уровня аммиака, улучшение результатов тестирования на изменение когнитивных функций.

Ключевые слова: постковидный синдром, когнитивные нарушения, гипераммониемия, печеночная энцефалопатия

Для цитирования: Ивченко Г.С., Лобжанидзе Н.Н., Русина Д.С., Денисова Е.В., Ивченко А.А. Течение постковидного синдрома легкой степени тяжести у молодых пациентов. Терапевтический архив. 2023;95(8):674–678. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202349

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Mild post-COVID syndrome in young patients

Gleb S. Ivchenko✉, Natela N. Lobzhanidze, Daria S. Rusina, Evgeniya V. Denisova, Anna A. Ivchenko

North-Caucasus Federal University, Stavropol, Russia

Abstract

Background. Many COVID-19 survivors suffer from post-COVID syndrome, which significantly worsens the quality of life. Its presentation is quite diverse, with cognitive disorders being of particular importance. Liver injury due to the direct virus action and the treatment of the new coronavirus infection can persist for a long time during the recovery period and lead to hyperammonemia, which can cause cognitive disorders, including minimal hepatic encephalopathy.

Aim. To study cognitive disorders in post-COVID syndrome and the possibility of their treatment with L-ornithine-L-aspartate.

Materials and methods. The study included 30 students from 18 to 24 years old who had COVID-19 and decreased attention, memory impairment, and other cognitive disorders inherent in hepatic encephalopathy of latent (grade 0) or mild (grade 1) severity, without pronounced impairment of intelligence, memory, speech, and learning ability. Hyperammonemia, elevated alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and γ -glutamyl transpeptidase, signs of hepatic encephalopathy according to psychometric tests, were reported in young people. All patients in the study were treated with L-ornithine-L-aspartate to correct the ammonia blood level and improve signs of hepatic encephalopathy and the general condition.

Results and conclusion. An improvement in the objective findings, liver enzymes, a decrease in ammonia level, and an improvement in testing results for changes in cognitive functions were reported.

Keywords: post-COVID syndrome, cognitive disorders, hyperammonemia, hepatic encephalopathy

For citation: Ivchenko GS, Lobzhanidze NN, Rusina DS, Denisova EV, Ivchenko AA. Mild post-COVID syndrome in young patients. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(8):674–678. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202349

Информация об авторах / Information about the authors

✉Ивченко Глеб Сергеевич – канд. мед. наук, и.о. зав. каф. внутренних болезней медико-биологического фак-та. Тел.: +7(928)303-04-47; e-mail: ivchenko1980@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8012-282X

✉Gleb S. Ivchenko. E-mail: ivchenko1980@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8012-282X

Лобжанидзе Натела Николаевна – ассистент каф. внутренних болезней медико-биологического фак-та. ORCID: 0009-0006-1841-2574

Natela N. Lobzhanidze. ORCID: 0009-0006-1841-2574

Русина Дарья Семеновна – ассистент каф. внутренних болезней медико-биологического фак-та. ORCID: 0009-0009-0306-8864

Daria S. Rusina. ORCID: 0009-0009-0306-8864

Денисова Евгения Владимировна – канд. биол. наук, доц., доц. каф. биохимии, молекулярной биологии и медицины медико-биологического фак-та. ORCID: 0000-0003-3149-4376

Evgeniya V. Denisova. ORCID: 0000-0003-3149-4376

Введение

Одной из самых актуальных задач здравоохранения на сегодняшний день является медицинская реабилитация лиц, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Во всем мире число пациентов, переболевших COVID-19, достигло высоких показателей. Это делает необходимым изучение среднесрочных и долгосрочных последствий данного заболевания и поиски новых методов их терапии [1, 2]. Значительное число пациентов после COVID-19 имеют долгосрочные симптомы, существенно снижающие качество жизни. Данное состояние находит отражение в научной литературе как постковидный синдром (ПКС). По определению Всемирной организации здравоохранения, ПКС представляет собой симптомы и аномалии, которые длятся более 12 нед после начала заболевания и не объясняются альтернативным диагнозом [3, 4].

Несмотря на то что COVID-19 в первую очередь поражает дыхательную систему, известно, что многие так называемые постковидные пациенты, не имеющие уже симптомов острого инфекционного процесса, длительное время испытывают физиологические, психологические и когнитивные расстройства [5]. В ряде исследований есть указания на то, что когнитивные расстройства при ПКС имеют большую длительность и стойкость по сравнению с когнитивными нарушениями при других постинфекционных состояниях [1, 4]. У лиц, перенесших COVID-19 в легкой или средней форме, симптомы когнитивной дисфункции встречаются довольно часто [5]. Отмечено, что более 85% пациентов молодого и среднего возраста, большая часть которых перенесли COVID-19 в легкой форме, отмечали спутанность сознания с 1-й недели заболевания, а признаки когнитивной дисфункции продолжительностью около 7 мес регистрировали более чем у 55% пациентов [4].

Большинство авторов отмечают у лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией, следующие симптомы: ухудшение краткосрочной памяти, зрительно-пространственной координации, замедление обработки информации, трудности в восприятии и оперировании категориями, ухудшение концентрации внимания, восприятия устной речи [4, 6, 7]. Согласно многочисленным исследованиям данные нарушения обусловлены комбинированным поражением центральной нервной системы (ЦНС) вирусом SARS-CoV-2.

Существует несколько клинико-патогенетических вариантов и гипотез развития когнитивной дисфункции:

- нейротропизм вируса детерминирует непосредственное повреждение клеток ЦНС;
- нарушение мозгового кровообращения, повреждение структуры эндотелия, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, нервно-сосудистая дисфункция;
- гипоксия и гипоперфузия вследствие сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний – гипоксически-ишемическая деструкция ЦНС;
- усиление свертываемости крови, приводящее к кардио- и невровазкулярным осложнениям;
- системное провоспалительное состояние [3, 7, 8].

Одним из центральных органов-мишеней для вируса SARS-CoV-2 является печень [9]. В исследовании X. Liao

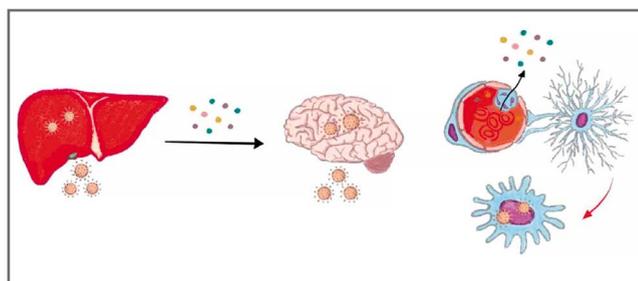


Рис. 1. Возможная взаимосвязь поражения печени и повреждения астроцитов при COVID-19. Цветными кружками представлены NH_3 , медиаторы воспаления и белки острой фазы, красная стрелка указывает на активацию астроцитов под воздействием данных веществ.

Fig. 1. Possible relationship between liver injury and astrocyte injury in COVID-19. Colored circles represent NH_3 , inflammatory mediators, and acute phase proteins; the red arrow indicates the activation of astrocytes driven by these substances.

и соавт. (2022 г.) у 1/3 пациентов в начале заболевания прослеживались изменения в показателях функции печени, выражавшиеся повышением уровня аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз, γ -глутамил-транспептидазы (ГГТП), данные показатели сохранялись таковыми на протяжении 1, 3, 6 и 12 мес [10]. Повреждения печени вследствие SARS-CoV-2 часто имеют длительный характер и проявляются нарушениями в обмене аммиака (NH_3) с последующим развитием гипераммониемии (ГА) [11]. В больших концентрациях NH_3 является токсичным и воздействует в первую очередь на ЦНС, поражая астроциты головного мозга, что влечет за собой когнитивные нарушения [9, 12] (рис. 1).

До недавнего времени считалось, что ГА приводит к нейровоспалению и увеличивает ГАМКергический тонус, т.е. повышенная ГАМКергическая активность рассматривалась как ведущая причина когнитивных нарушений. Однако последние экспериментальные данные дают новые представления о взаимосвязи печеночной энцефалопатии (ПЭ) и активности ГАМК-рецепторов. Некоторые исследовательские работы свидетельствуют о том, что такой нейротоксин, как NH_3 , приводит к увеличению активности бензодиазепиновых рецепторов в астроцитах. Это становится причиной повышенной синтеза нейростероидов. Высвобожденные из астроцитов нейростероиды связываются со своим участком в ГАМК-рецепторном комплексе, тем самым увеличивая ингибирующую нейротрансдукцию. Следовательно, нейростероидная система, по-видимому, играет главную роль в патофизиологии ПЭ и когнитивных расстройств [13]. Проанализировав большое количество материалов, освещающих данный синдром, мы решили остановить выбор на когнитивных расстройствах у молодых пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции легкой или средней степени тяжести.

Информация об авторах / Information about the authors

Ивченко Анна Александровна – канд. мед. наук, и.о. зав. каф. терапевтической, хирургической и ортопедической стоматологии медико-биологического фак-та.
ORCID: 0000-0002-7859-4342

Anna A. Ivchenko. ORCID: 0000-0002-7859-4342

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 60 студентов (30 – опытная группа, 30 – контроль) от 18 до 24 лет, которые перенесли коронавирусной инфекцией легкой или средней степени тяжести и на момент исследования имели симптомы ПКС: жалобы на когнитивную дисфункцию, астенические проявления. Критерии включения: подтвержденная коронавирусная инфекция в анамнезе. Критерии исключения: клинические проявления ПКС без положительного теста полимеразной цепной реакции на COVID-19 в анамнезе или выписке из амбулаторной карты (истории болезни), хронические инфекционные заболевания, которые могли бы повлиять на результат. В процентном соотношении число женщин составило 73,5%, мужчин – 22,5%. В контрольную группу входили молодые люди (18–24 года) без перенесенного COVID-19 в анамнезе и без признаков острой респираторной вирусной инфекции за последние 6 мес.

У всех участников проанализированы биохимические показатели: АЛТ, АСТ, ГГТП, NH_3 . Проводили также тесты, выявляющие отклонения когнитивных функций:

- Тест связи чисел (ТСЧ) указывает на выраженность ГА. Главным критерием исследования являлся индивидуальный показатель $\text{ТСЧ} > 40$ с.
- Нейропсихологическое тестирование по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment test, MoCA-тест).
- Методики «Расстановка чисел», «Сложные аналогии», «Память на числа», «Память на образы».

Все тестирования проводили в начале исследования и через 1 мес.

С целью нормализации уровня NH_3 при ГА участники исследования принимали препарат L-орнитин-L-аспартат (LOLA, Гепта-Мерц®, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь, Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА, Германия) в дозировке 3 г 3 раза в сутки в течение 1 мес.

Результаты исследования статистически обработаны в программах BioStat® и Microsoft® Excel. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные при нормальном распределении связанных выборок считали по *t*-критерию Стьюдента, при ненормальном распределении связанных выборок – по *U*-критерию Манна-Уитни. Для несвязанных выборок данных с нормальным распределением использовали *T*-критерий Уилкоксона, при ненормальном распределении – *U*-критерий Манна-Уитни.

Результаты

До приема препарата LOLA исходный уровень NH_3 в капиллярной крови составлял $133,96 \pm 67,47$ мкмоль/л в опытной группе и $50,23 \pm 37,19$ мкмоль/л в контрольной. В опытной группе у 26,67% студентов отмечена легкая степень ГА, у 30% – средняя, у 26,66% – тяжелая, у 16,67% ГА отсутствовала. Через 1 мес терапии LOLA уровень NH_3 при повторном взятии крови в опытной группе составил $76,23 \pm 36,35$ мкмоль/л. Показатели уменьшились в 28 (93,33%) случаях, у 2 (6,67%) испытуемых возросли. В конце исследования уровень NH_3 нормализовался в 33,33% случаев, легкая степень ГА наблюдалась у 43,33% студентов, средняя – у 23,33%, тяжелая степень не отмечена (рис. 2).

Показатели ТСЧ в начале исследования составляли $74,92 \pm 22,27$ с в опытной группе, $53,33 \pm 12,81$ с – в контрольной. После терапии средние показатели теста в опытной группе составили $57,4 \pm 20,47$ с. Снижение времени выполнения ТСЧ наблюдали у 28 (93,33%) студентов, у 1 (3,33%) данное время возросло, у 1 (3,33%) осталось неизменным (рис. 3). Средний

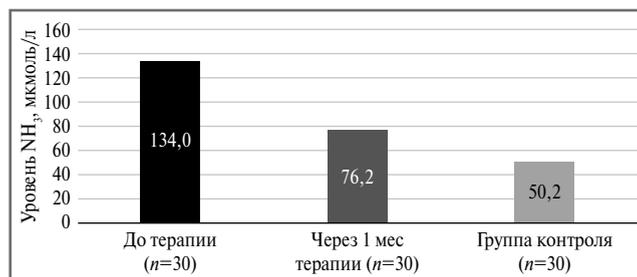


Рис. 2. Статистические данные уровня NH_3 – среднее значение.

Примечание. Здесь и далее в рис. 3–5: $n=60$, где n – число студентов; уровень значимости $p < 0,001$.

Fig. 2. Statistical data on NH_3 level (mean value).

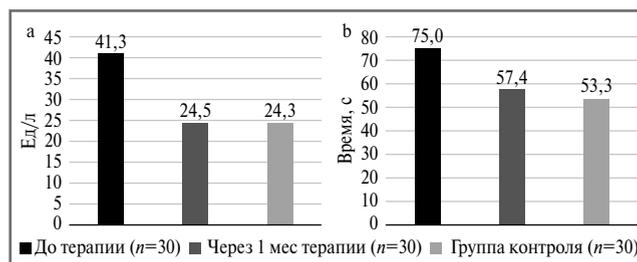


Рис. 3. Статистические данные уровня ГГТП (а) и ТСЧ (б) – средние значения.

Fig. 3. Statistical data on γ -glutamyl transpeptidase level (a) and the number connection test (b) – mean values.

балл по MoCA-тесту в опытной группе в начале исследования составлял $24,53 \pm 2,097$ – уровень, близкий к норме, в контрольной – $27,61 \pm 2,13$. Спустя 1 мес средний балл в опытной группе повысился до $27,37 \pm 1,79$ (рис. 4). Показатели теста «Расстановка чисел» улучшились у 83,33% студентов, у 13,33% стали хуже, у 3,33% не изменились (см. рис. 4).

Уровень АЛТ до терапии LOLA в опытной группе составлял $47,34 \pm 9,77$ Ед/л, в контрольной – $19,22 \pm 9,04$ Ед/л. К концу исследования в опытной группе он снизился до $20,76 \pm 9,77$ Ед/л (рис. 5). Уровень АСТ до начала приема препарата в опытной группе – $54,45 \pm 12,48$ Ед/л, в контрольной – $23,91 \pm 7,20$ Ед/л. После назначения в опытной группе он понизился до $22,85 \pm 7,64$ Ед/л (см. рис. 5). Уровень ГГТП в начале исследования в опытной группе – $41,26 \pm 7,09$ Ед/л, в контрольной – $24,3 \pm 8,61$ Ед/л. После приема препарата в опытной группе – $24,53 \pm 5,64$ Ед/л (см. рис. 3)

Таким образом, учитывая динамику изученных показателей, мы можем сделать вывод об эффективности препарата LOLA, который способствовал уменьшению ГА и улучшению когнитивных функций у лиц с ПКС. Результаты исследования свидетельствуют о том, что прием LOLA облегчает течение ПКС, уменьшает количество NH_3 в крови и изменяет степень выраженности ПЭ. Уровень значимости для всех точек составлял $p < 0,001$.

Обсуждение

При снижении детоксикационной функции печени или избыточном поступлении токсичных веществ (массивная противовирусная терапия COVID-19) нарушается превращение NH_3 в карбамид, что приводит к активации альтернативных метаболических путей в скелетных мышцах, ЦНС и почках, при этом нервная ткань и скелетная мускулатура являются главными органами утилизации NH_3 . В звездча-

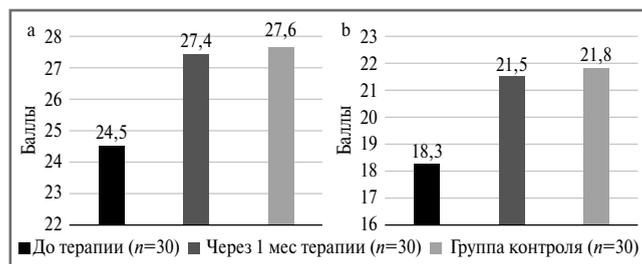


Рис. 4. Результаты статистического исследования средних значений MoCA-теста (a) и теста «Расстановка чисел» (b) – средние значения.

Fig. 4. The results of the statistical analysis of the mean values of the MoCA test (a) and the number arrangement test (b) – mean values.

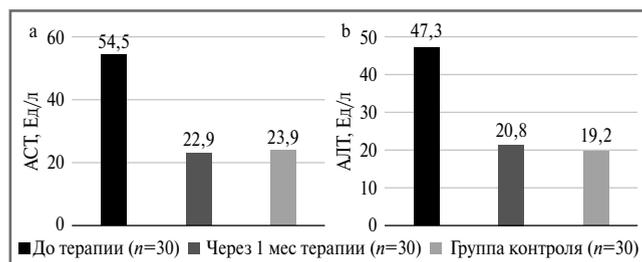


Рис. 5. Статистические данные уровня АСТ (a) и АЛТ (b) – средние значения.

Fig. 5. Statistical data on the levels of aspartate transaminase (a) and alanine transaminase (b) – mean values.

тых клетках головного мозга запускается глутаматно-глутаминовый цикл с активным включением глутаминсинтетазы. Кроме увеличения активности фермента при хронической ГА изменяется активность белка – транспортера глутамата. Это приводит к увеличению концентрации глутамата во внеклеточном пространстве, следствием чего является активизация процессов цитотоксичности [13, 14].

Концентрация NH_3 в крови у здоровых людей находится в пределах 25–40 мкмоль/л. Содержание NH_3 в крови в свободной форме составляет не более 1%. NH_3 обладает высокой токсичностью, и даже небольшое длительно сохраняющееся повышение его концентрации пагубно сказывается на всем организме [14]. Известно несколько различных методов определения уровня NH_3 и аммония в различных средах организма. Экспресс-метод фотометрического количественного определения NH_3 в капиллярной крови является на сегодняшний день самым простым и эффективным, выполняется на анализаторе PocketChem-4014.

Главное препятствие, возникающее при измерении NH_3 в плазме крови, – это строгость соблюдения всех этапов анализа: правильный забор материала, транспортировка крови, недопустимость температурных перепадов (строго ниже 0°C). Соблюсти перечисленные условия не представляется возможным, так как не всегда пациент может находиться вблизи лаборатории.

Экспресс-анализатор PocketChem-4014 официально зарегистрирован в России в 2018 г. Главным его преимуществом является возможность использовать капиллярную кровь. У пациента берут кровь из пальца с соблюдением правил забора, которые изложены в инструкции к прибору. Время определения концентрации NH_3 – 180 с [15].

Между стадиями ПЭ и гипераммониемией существует прямая зависимость, за ней можно проследить с помощью

разных тестов, и наиболее часто используют ТСЧ [16]. Такие когнитивные расстройства, как нарушение скорости психомоторных реакций и другие проявления латентной ПЭ, часто остаются без внимания и не воспринимаются пациентами и их окружением. Латентная форма ПЭ скажется как на повседневной жизни, так и на профессиональной – из-за снижения внимания и работоспособности могут возникать ошибки, влекущие за собой необратимые последствия [16].

Заключение

Выявляемые когнитивные расстройства у пациентов, перенесших COVID-19, достаточно разнообразны, независимо от степени тяжести. Наиболее частыми жалобами являются ухудшение памяти, нарушение концентрации внимания, сложности с решением примеров, нарушение режима сна и бодрствования. Существует тесная связь между когнитивными функциями и гипераммониемией. Терапия LOLA достаточно эффективна, отмечены значительные улучшения в уровнях NH_3 и показателях ТСЧ. В результате приема препарата LOLA также снижается выраженность ПЭ. Благодаря этому можно говорить о целесообразности определения у пациентов с ПКС легкой и средней степени тяжести уровня NH_3 в комплексе с оценкой когнитивных нарушений крови и назначением им LOLA (Гепа-Мерц®) для коррекции ГА и улучшения общего состояния.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Северо-Кавказского федерального университета, протокол №003 от 03.08.2023. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of North-Caucasus Federal University, Stavropol, Russia, Protocol 003 of 08/03/2023. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АЛТ – аланиновая трансаминаза
 АСТ – аспарагиновая трансаминаза
 ГА – гипераммониемия
 ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза
 ПКС – постковидный синдром
 ПЭ – печеночная энцефалопатия

ТСЧ – тест связи чисел
 ЦНС – центральная нервная система
 LOLA – L-орнитин-L-аспартат
 MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций
 NH₃ – аммиак

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(5):657-66. DOI:10.1016/j.cmi.2022.01.014
- Crivelli L, Palmer K, Calandri I, et al. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2022;18(5):1047-66. DOI:10.1002/alz.12644
- Захаров Д.В., Буряк Ю.В. Постковидные когнитивные расстройства. Современный взгляд на проблему, патогенез и терапию. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2021;55(4):97-105 [Zakharov DV, Buriak YV. The Post-COVID-19 cognitive impairment. A modern view of the problem, pathogenesis and treatment. *VM Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology.* 2021;55(4):97-105 (in Russian)]. DOI:10.31363/2313-7053-2021-55-4-97-105
- Алексеенко Ю.В. Когнитивные нарушения после перенесенной коронавирусной инфекции. *Рецепт.* 2022;25(4):496-502 [Alekseenko YuV. Cognitive Impairment after COVID-19. *Prescription.* 2022;25(4):496-502 (in Russian)]. DOI:10.34883/PI.2022.25.4.009
- Камчатнов П.Р., Соловьева Э.Ю., Хасанова Д.Р., Фатеева В.В. Астенические и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(10):636-41 [Kamchatnov PR, Solov'eva EYu, Khasanova DR, Fateeva VV. Asthenic and cognitive disorders in patients having had COVID-19. *Russian Medical Inquiry.* 2021;5(10):636-41 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2021-5-10-636-641
- Танерова Н.Г. Анализ течения постковидного синдрома на основе данных анкетирования пациентов. *Вестник молодого ученого.* 2022;11(2):58-60 [Tanerova NG. Analysis of post-COVID syndrome course based on patient questionnaire data. *Journal of Young Scientists.* 2022;11(2):58-60 (in Russian)].
- Кабыш С.С., Карпенкова А.Д., Прокопенко С.В. Когнитивные нарушения и COVID-19. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;2:40-8 [Kabysh SS, Karpenkova AD, Prokopenko SV. Cognitive impairments and COVID-19. *Siberian Medical Review.* 2022;2:40-8 (in Russian)]. DOI:10.20333/25000136-2022-2-40-48
- Житкова Ю.В., Хасанова Д.Р. Опыт лечения постковидных когнитивных нарушений (клиническое наблюдение). *Медицинский совет.* 2022;(11):102-7 [Zhitkova YuV, Khasanova DR. Treatment experience of post-COVID cognitive impairment (clinical observation). *Meditsinskiy sovet=Medical Council.* 2022;(11):102-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-11-102-107
- Лазебник Л.Б., Тарасова Л.В., Комарова Е.А., и др. Изменение концентрации аммиака и других биохимических показателей у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;188(4):76-83 [Lazebnik LB, Tarasova LV, Komarova EA, et al. Change in concentration of ammonia and other biochemical indicators in patients with new coronavirus infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;188(4):76-83 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-188-4-76-83
- Liao X, Li D, Ma Z, et al. 12-Month Post-Discharge Liver Function Test Abnormalities Among Patients With COVID-19: A Single-Center Prospective Cohort Study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:864933. DOI:10.3389/fcimb.2022.864933
- Bobermin LD, Quincozes-Santos A. COVID-19 and hyperammonemia: Potential interplay between liver and brain dysfunctions. *Brain Behav Immun Health.* 2021;14:100257. DOI:10.1016/j.bbih.2021.100257
- Плотникова Е.Ю., Синькова М.Н., Исаков Л.К. Астения и утомление при гипераммониемии: этиопатогенез и методы коррекции. *Медицинский совет.* 2021;(21-1):95-104 [Plotnikova EYu, Sinkova MN, Isakov LK. Asthenia and fatigue in hyperammonemia: etiopathogenesis and methods of correction. *Meditsinskiy sovet=Medical Council.* 2021;(21-1):95-104 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-21-1-95-104
- Подымова С.Д. Новые подходы к патогенезу, клинике, лечению печеночной энцефалопатии. *Терапевтический архив.* 2021;93(2):236-42 [Podymova SD. New approaches to the pathogenesis, clinic, and treatment of hepatic encephalopathy. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(2):236-42 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.02.200613
- Кизова Е.А., Потехина Ю.П. Влияние терапии препаратом L-орнитин-L-аспартат на уровень гипераммониемии и результаты теста связывания чисел у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;169(9):80-4 [Kizova EA, Potekhina YuP. Effect of l-ornithine-l-aspartate therapy on the hyperammonemia level and results of the number connection test of patients suffering from nonalcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;169(9):80-4 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-169-9-80-84
- Долгушина А.И., Кузнецова А.С., Картошкина Ю.В., Селянина А.А. Усталость и уровень аммиака капиллярной крови у студентов медицинского университета. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;176(4):31-8 [Dolgushina AI, Kuznetsova AS, Kartoshkina YuV, Selyanina AA. Fatigue and ammonia levels of capillary blood in medical students. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;176(4):31-8 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-176-4-31-38
- Подымова С.Д., Винницкая Е.В., Хайменова Т.Ю. Печеночная энцефалопатия: современные аспекты диагностики и лечения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;191(7):90-8 [Podymova SD, Vinnitskaya EV, Haimenova TYu. Hepatic encephalopathy: modern aspects of diagnostics and treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;191(7):90-8 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-191-7-90-98

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.07.2023



OMNIDOCTOR.RU

Пролонгированное назначение пробиотиков при синдроме раздраженного кишечника: осознанная необходимость

О.И. Соловьева[✉], А.С. Некрасова, Ю.Г. Топалова, В.А. Пономаренко, Д.Б. Цурцумия, И.Г. Ильяшевич

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

Аннотация

Введение. Синдром раздраженного кишечника (СРК) представляет собой одно из наиболее распространенных функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Нарушения в микробиоценозе кишечника играют значительную роль в патогенезе этого страдания. Пробиотический штамм *Bifidobacterium longum* 35624[®] имеет прочную доказательную базу для использования у пациентов с СРК. Вопросы длительности пробиотической терапии и необходимости повторных курсов пробиотика требуют дополнительного изучения, что определило необходимость проведения данного наблюдательного исследования.

Цель. Сравнить результаты пролонгированного (12 нед) и обычной продолжительности курсов применения пробиотика *Bifidobacterium longum* 35624[®] у пациентов с СРК.

Материалы и методы. Всего 42 пациента с верифицированным диагнозом СРК средней и тяжелой степени тяжести, соответствующие критериям включения, рекрутированы в исследование. Больные получали пробиотик *Bifidobacterium longum* 35624[®] в дозе 1 капсула (1×10^9 КОЕ) 1 раз в сутки в течение 12 нед. Оценка течения заболевания проводилась по показателям визуальной аналоговой шкалы, индекса висцеральной чувствительности (VSI), шкалы тяжести симптомов СРК (IBS-SSS); показатели качества жизни оценивались по шкалам опросника IBS-QoL. Оценка показателей проводилась на скрининге, на 14, 28, 56, 84-й дни приема пробиотика и на 112-й день (через 28 дней после приема последней дозы *Bifidobacterium longum* 35624[®]).

Результаты. Полученные результаты подтвердили способность пробиотика *Bifidobacterium longum* 35624[®] положительно влиять на течение СРК. Дополнение основной терапии пробиотиком позволило достоверно снизить выраженность абдоминальной боли, вздутия, нарушений стула. Достоверно снизилась тяжесть СРК по результатам IBS-SSS. Показана достоверная позитивная динамика показателей по шкалам IBS-QoL, VSI. Наибольшая выраженность изменений наблюдалась к окончанию 3-го месяца приема *Bifidobacterium longum* 35624[®]. Так, по показателям IBS-SSS только к окончанию 3-го месяца наблюдения у части пациентов достигнута ремиссия заболевания. Все описанные изменения носили стойкий характер и сохранялись через 1 мес после окончания приема пробиотика.

Заключение. Пролонгированный курс пробиотика *Bifidobacterium longum* 35624[®] на фоне базовой терапии у больных с СРК позволяет достичь более выраженного и стойкого эффекта. Показан «постпробиотический» эффект – снижение VSI после окончания приема пробиотического штамма. Учитывая хроническое рецидивирующее течение СРК, предложено применение повторных пробиотических курсов с целью профилактики обострения заболевания.

Ключевые слова: СРК, синдром раздраженного кишечника, пробиотики, *Bifidobacterium longum* 35624[®], качество жизни, висцеральная гиперчувствительность, IBS-QoL, IBS-SSS, VAS-IBS, пролонгированный курс, противорецидивный курс

Для цитирования: Соловьева О.И., Некрасова А.С., Топалова Ю.Г., Пономаренко В.А., Цурцумия Д.Б., Ильяшевич И.Г. Пролонгированное назначение пробиотиков при синдроме раздраженного кишечника: осознанная необходимость. Терапевтический архив. 2023;95(8):679–685. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202378

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Long-term probiotic administration for irritable bowel syndrome: a legal need

Olga I. Solovyeva[✉], Anna S. Nekrasova, Iulia G. Topalova, Viktoriia A. Ponomarenko, Daredzhan B. Tsurtsumiia, Inna G. Ilyashevich

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

Abstract

Background. Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common functional diseases of the gastrointestinal tract. Violations in the intestinal microbiocenosis play a significant role in the pathogenesis of this suffering. The probiotic strain *Bifidobacterium longum* 35624[®] has a strong evidence base for use in the management of patients with IBS. The duration of probiotic therapy and the need for repeated courses of probiotics require further study, which determined the need for this observational study.

Aim. To compare the results of prolonged (12 weeks) and usual duration of courses of probiotic *Bifidobacterium longum* 35624[®] in patients with IBS.

Materials and methods. 42 patients with a verified diagnosis of IBS of moderate and severe severity who met the inclusion criteria were recruited into the study. Patients were prescribed probiotic *Bifidobacterium longum* 35624[®] at a dose of 1 capsule (1×10^9 CFU), 1 time per day for 12 weeks. The course of the disease was assessed using the visual analogue scale, visceral sensitivity index (VSI), IBS symptom severity scale (IBS-SSS), quality of life indicators were assessed using the IBS-QoL questionnaire scales. Evaluation of indicators was carried out at the inclusion visit, on days 14, 28, 56, 84 of probiotic intake and on day 112 (28 days after the last dose of *Bifidobacterium longum* 35624[®]).

Results. The results obtained confirmed the ability of the probiotic *Bifidobacterium longum* 35624[®] to positively influence the course of IBS. The addition of the main therapy with a probiotic made it possible to achieve a significant decrease in the severity of abdominal pain, bloating, and stool disorders. The severity of IBS significantly decreased according to the results of IBS-SSS. Reliable positive dynamics of indicators on the scales IBS-QoL, VSI is shown. The most pronounced changes were observed by the end of the third month of taking *Bifidobacterium longum* 35624[®]. Thus, according to the IBS-SSS indicators, only by the end of the third month of observation, some patients achieved remission of the disease. All described changes were persistent and persisted one month after the end of the probiotic intake.

Conclusion. The addition of a prolonged course of the probiotic *Bifidobacterium longum* 35624[®] to the basic therapy in patients with IBS allows a more pronounced and lasting effect to be achieved. A “post-probiotic” effect was shown – a decrease in VSI after the end of the intake of the probiotic strain. Given the chronic relapsing course of IBS, the use of repeated probiotic courses was proposed to prevent exacerbation of the disease.

Keywords: IBS, irritable bowel syndrome, probiotics, *Bifidobacterium longum* 35624[®], quality of life, visceral hypersensitivity, IBS-QoL, IBS-SSS, VAS-IBS, prolonged course, anti-relapse course

For citation: Solovyeva OI, Nekrasova AS, Topalova IuG, Ponomarenko VA, Tsurtsumiia DB, Ilyashevich IG. Long-term probiotic administration for irritable bowel syndrome: a legal need. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(8):679–685. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202378

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Соловьева Ольга Ивановна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии. Тел.: +7(921)631-23-59; e-mail: o_solovjova@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-0037-7855

[✉]Olga I. Solovyeva. E-mail: o_solovjova@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-0037-7855

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляют собой наиболее распространенные страдания гастроэнтерологического профиля, из которых синдром раздраженного кишечника (СРК) встречается наиболее часто. По данным различных авторов, распространенность СРК в мире составляет от 10 до 25%. При этом известно об эпидемиологическом «феномене айсберга», характерном для функциональных расстройств ЖКТ [1, 2].

СРК не является заболеванием, приводящим к смерти, но, тем не менее, имеет большое медико-социальное значение. Это обусловлено выраженным снижением физической и профессиональной активности, качества жизни пациентов с СРК, нередко – выраженной социальной дезадаптацией, значительным финансовым бременем на систему здравоохранения [3].

Согласно клиническим рекомендациям, утвержденным Минздравом России в 2021 г., СРК – это хроническое функциональное заболевание кишечника, при котором боль в животе связана с дефекацией, изменением частоты и характера стула. Течение заболевания имеет определенные особенности: персистирование клинической картины (чаще наблюдается в течение первых 2 лет от начала заболевания), рецидивирующее течение с частыми обострениями, нередко сочетание с другими функциональными расстройствами ЖКТ (overlap-синдром) [1, 2, 4, 5]. Все сказанное предполагает значительную продолжительность и курсовой характер терапевтического воздействия.

В настоящее время основным механизмом развития СРК считается нарушение взаимодействия в оси «головной мозг–кишечник–микробиота». Морфологической основой СРК является воспаление низкой степени активности в слизистой оболочке (СО) кишечника. Нарушение функции белков плотных контактов, нарушение цитокинетического профиля с преобладанием провоспалительных цитокинов, изменение состава кишечной микрофлоры представляют собой ключевые механизмы, лежащие в основе поддержания субклинического воспаления [1, 6–9].

Помимо влияния на воспалительные процессы в СО кишечника, кишечная микробиота через синтез локальных нейротрансмиттеров кишечника по системе нейроиммуноэндокринной иерархии координирует местные адаптивные реакции к стрессовым факторам. Кишечные бактерии постоянно взаимодействуют с мозгом через целый ряд путей, включая иммунную регуляцию, метаболизм нейротрансмиттеров, продукцию короткоцепочечных жирных кислот и афференты блуждающего нерва.

Описано снижение уровня короткоцепочечных жирных кислот у пациентов с депрессией. Показано, что некоторые пробиотики, например *Bifidobacterium*, передают сигналы в головной мозг через вагусные пути [10]. В настоящее время появился термин «психобиотик», определяющий пробиотические штаммы, которые в перспективе могут использоваться для лечения некоторых психических расстройств. Безусловно, психокорректирующие способности некоторых пробиотических штаммов также определяют их место в ведении пациентов с СРК [11].

В ряде работ продемонстрирована возможность с помощью комбинации основной терапии с применением пробиотических штаммов существенно повлиять на течение СРК и добиться более стойкого ответа на терапию. Пробиотики способны как обеспечить комплексное облегчение симптомов, так и целенаправленно снизить выраженность таких проявлений, как вздутие и метеоризм [12–17].

Применение пробиотиков в лечении СРК рассматривается ведущими сообществами гастроэнтерологов: Всемирной гастроэнтерологической организацией (WGO), Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА), Британским обществом гастроэнтерологов (BSG) [2, 4, 5, 18]. Так, рабочая группа Римского фонда в отчете по ведению пациентов с постинфекционным СРК рекомендует применение пробиотиков (без указания определенных штаммов) при любом варианте заболевания [19].

В качестве средств коррекции кишечного микробиоценоза у больных с СРК рекомендуется ряд пробиотических штаммов, пребиотики, синергические и комплементарные синбиотики (WGO 2023) [20].

Высокой доказательностью обладают результаты применения при СРК *Bifidobacterium longum* 35624*. Добавление этого штамма к стандартным схемам лечения СРК позволяет существенно снизить выраженность основных клинических проявлений заболевания, повысить качество жизни пациентов [21, 22].

Предполагается, что *Bifidobacterium longum* 35624* способен нормализовать соотношение цитокинов за счет увеличения фракции противовоспалительных. Исследователи рассматривают иммуномодулирующую роль этого штамма при СРК [23].

Применение *Bifidobacterium longum* 35624* в лечении СРК в качестве дополнительной терапии рекомендовано WGO для уменьшения выраженности общих симптомов СРК [20]. В клинических рекомендациях «Синдром раздраженного кишечника», утвержденных Минздравом России

Информация об авторах / Information about the authors

Некрасова Анна Сергеевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии. ORCID: 0000-0001-5198-9902

Топалова Юлия Геннадьевна – аспирант каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии. ORCID: 0000-0003-3999-6848

Пономаренко Виктория Александровна – аспирант каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии. ORCID: 0000-0002-0377-6635

Цурцумия Дареджан Бичиковна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии. ORCID: 0000-0001-7806-9364

Ильяшевич Инна Геннадьевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии. ORCID: 0000-0002-5784-2634

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

Iulia G. Topalova. ORCID: 0000-0003-3999-6848

Viktoriia A. Ponomarenko. ORCID: 0000-0002-0377-6635

Daredzhan B. Tsurtsumiia ORCID: 0000-0001-7806-9364

Inna G. Ilyashevich. ORCID: 0000-0002-5784-2634

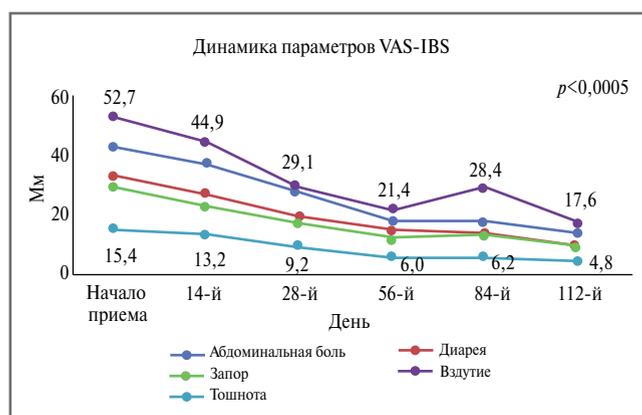


Рис. 1. Динамика выраженности основных клинических проявлений СРК.

Fig. 1. Dynamics of the main clinical manifestations of irritable bowel syndrome (BS).

в 2021 г., и в резолюции Экспертного совета, посвященного обсуждению возможностей назначения пробиотиков у пациентов с СРК (Москва, 2022 г.), также одобрено применение пробиотиков, в частности штамма *Bifidobacterium longum* 35624* [4, 15].

Одним из обсуждаемых вопросов, касающихся пробиотической терапии, является ее длительность. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что коммерческие пробиотические штаммы быстро (через 2–3 дня) элиминируются из организма человека [24]. Исходя из этого, короткие курсы пробиотической терапии более применимы для острых клинических ситуаций, когда достаточно кратковременного назначения пробиотиков в качестве адьювантной терапии для устранения возникшего патологического процесса (например, антибиотикоассоциированная диарея, не связанная с *Clostridioides difficile*, острые кишечные бактериальные и вирусные инфекции и т.д.). В настоящее время для лечения хронических заболеваний, сопровождающихся дисбиотическими процессами, обсуждается целесообразность назначения более длительных курсов пробиотиков. Так, в рекомендациях BSG 2021 г. говорится о целесообразности увеличения длительности курса пробиотикотерапии СРК до 12 нед, что позволит достичь более выраженного и стойкого уменьшения проявлений заболевания [2].

О необходимости продления курса пробиотической терапии не менее 4 нед высказались и эксперты, принимавшие участие в Экспертном совете, посвященном обсуждению возможностей назначения пробиотиков у пациентов с СРК, проходившем в 2022 г. в Москве [16].

Рецидивирующий характер течения СРК ставит вопрос о необходимости проведения повторных курсов пробиотика с целью профилактики обострения заболевания. Поиск ответов на поставленные вопросы (оптимальная длительность пробиотической терапии СРК и целесообразность повторных курсов пробиотикотерапии) послужил поводом для проведения настоящего наблюдательного исследования.

Цель исследования – сравнить эффективность пролонгированного (12 нед) применения пробиотика Симбиозис Альфлорекс (штамм *Bifidobacterium longum* 35624*) у больных с СРК с эффективностью приема обычной длительности (4 и 8 нед) в рамках программы АТОМ – Alflorex Three Months (использование в течение 3 мес).

Материалы и методы

В исследование включены 42 пациента (27 женщин и 15 мужчин), средний возраст $38,88 \pm 12,29$ (21–58) года, с верифицированным согласно критериям Римского консенсуса IV пересмотра диагнозом СРК. Два пациента отказались от дальнейшего участия в исследовании после 28 дней приема исследуемого средства по личным обстоятельствам.

Пациенты получали по потребности базовую терапию (спазмолитики, нормокинетики, диетотерапию) [4], которая по условиям включения в исследование как минимум 2 нед (для психотропной терапии – не менее 6 мес) оставалась постоянной и не менялась весь период наблюдения.

Все пациенты получали биологически активную добавку Симбиозис Альфлорекс (*Bifidobacterium longum* 35624*) по 1 капсуле в день в течение 84 ± 3 дня.

Визиты пациентов после оценки статуса и выдачи исследуемого продукта (визит 1) проводились на 14 (визит 2), 28 (визит 3), 56 (визит 4), 84-й (визит 5) дни лечения. Дополнительно визит наблюдения (визит 6) проведен на 112-й день программы, спустя 28 дней после завершения приема пробиотика, содержащего штамм *Bifidobacterium longum* 35624*.

Динамика заболевания оценивалась с помощью принятых для оценки выраженности симптомов СРК опросников и шкал: визуальная аналоговая шкала (VAS-IBS), оценка индекса висцеральной чувствительности (VSI), формы стула по Бристольской шкале. Тяжесть СРК оценивалась по шкале тяжести симптомов СРК (IBS-SSS), согласно которой 0–74 балла – ремиссия, 75–174 балла – легкая степень СРК, 175–299 баллов – умеренная степень тяжести СРК, более 300 баллов – тяжелая степень тяжести СРК. Качество жизни оценивали по шкалам опросника IBS-QoL.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения Statistica 12.0. Проверка статистических гипотез осуществлялась с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни, T-критерия Вилкосона и параметрического критерия Фишера. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

По вариантам СРК пациенты, включенные в наблюдательную программу, распределились следующим образом: СРК с диареей – 21 (50,0%), СРК с запором – 12 (28,6%), смешанный вариант СРК – 9 (21,4%) пациентов.

По данным опросника IBS-SSS умеренная степень тяжести СРК наблюдалась у 16 (38,1%) больных, у 26 (61,9%) пациентов степень тяжести заболевания была тяжелой.

Динамика клинических проявлений СРК. Основными клиническими проявлениями СРК являются абдоминальный болевой синдром, нарушения стула, вздутие живота (метеоризм). Тошнота, как правило, не представляет собой частую жалобу у больных с СРК, но может наблюдаться в рамках overlap-синдрома (например, СРК и функциональная диспепсия, «перекрест» которых встречается почти в 40% случаев функциональных заболеваний ЖКТ) [25, 26]. Тошнота может быть одним из проявлений висцеральной гиперчувствительности. Динамика выраженности основных клинических проявлений СРК представлена на рис. 1.

На фоне добавления к базисной терапии пробиотика *Bifidobacterium longum* 35624* начиная со 2-й недели наблюдалось достоверное уменьшение выраженности всех основных клинических проявлений СРК, что отмечалось и на последующих визитах. При этом выраженность абдоминальной боли достоверно снизилась от $42,8 \pm 18,98$ (8,0–85,0) балла на визите 1 до $28,3 \pm 13,7$ (5,0–75,0) балла на визите 3

(через 28 дней от скрининга); $p < 0,0001$. Через 1 мес от визита 3 (на визите 4 – 56 дней от скрининга) также наблюдалось достоверное ($p < 0,001$) по сравнению с предыдущими данными снижение этого показателя до $17,7 \pm 13,1$ (0,0–58,0). Такие же низкие значения показателя сохранялись на момент завершения приема пробиотика (визит 5 – день 84).

Обращает на себя внимание тот факт, что достигнутые результаты сохранялись и на визите последующего наблюдения (через 1 мес после окончания приема пробиотика).

Динамика выраженности висцеральной гиперчувствительности по шкале VSI. Анализ данных по шкале VSI на этапе скрининга не выявил достоверных отличий показателя в зависимости от варианта СРК.

Среднее значение по шкале VSI на момент включения пациентов в исследование составило $44,7 \pm 18,8$ (4,0–80,0) балла, что можно оценить как умеренно выраженную гиперчувствительность.

Данные, характеризующие динамику показателя VSI на фоне приема пробиотика *Bifidobacterium longum* 35624[®], представлены на **рис. 2**.

При проведении статистического анализа выявлено достоверное снижение VSI начиная с визита 3 (день 28) в сравнении со скрининговым визитом. Несмотря на постепенное уменьшение показателя в течение исследования, достоверных различий по шкале VSI между последующими визитами не выявлено.

Неожиданным оказалось достоверное снижение VSI на визите последующего наблюдения (через 28 дней после последней дозы пробиотика) – $18,4 \pm 10,8$ (5,0–47,0) в сравнении с показателем на визите 5 – $26,8 \pm 16,5$ (4,0–79,0); $p < 0,001$.

Как известно, выраженность висцеральной гиперчувствительности тесно связана с активностью субклинического воспаления в СО кишечника, наблюдаемого при СРК [12, 27]. Выявленный феномен (отсроченное снижение VSI после отмены пробиотика) можно объяснить способностью штамма *Bifidobacterium longum* 35624[®] оказывать иммуномодулирующее влияние (стимуляция выработки противовоспалительных цитокинов), приводящее к снижению активности low-grade-воспаления в СО кишечника и связанной с ней выраженности синдрома повышенной эпителиальной проницаемости.

Изменение тяжести СРК на фоне приема пробиотика.

В качестве инструмента для определения тяжести СРК у наблюдавшихся пациентов использовался опросник IBS-SSS. В рамках этого опросника в динамике оценивались выраженность абдоминальной боли, количество дней с болевым синдромом за последние 10 дней, выраженность дискомфорта (вздутия), удовлетворенность пациента функцией кишечника и влияние СРК на жизнь пациента. По всем шкалам опросника наблюдалось достоверное снижение показателей в сравнении со скринингом, что подтвердило результаты интервьюирования пациентов по опроснику VAS-IBS, приведенные выше. На **рис. 3** представлена динамика среднего показателя общего балла по опроснику IBS-SSS.

Динамика среднего показателя общего балла по опроснику IBS-SSS также отражает позитивное влияние пробиотика *Bifidobacterium longum* 35624[®] на тяжесть течения СРК – $309,9 \pm 62,3$ (180,0–460,0), $237,9 \pm 64,7$ (110,0–360,0), $165,9 \pm 63,4$ (40,0–270,0), $103,4 \pm 64,4$ (0,0–225,0), $84,1 \pm 67,9$ (0,0–200,0) балла последовательно на всех визитах ($p < 0,0001$ по сравнению с визитом 1 для всех значений).

Полученные данные подтверждают устойчивость достигнутого к окончанию приема пробиотика улучшения и сохранение показателей через 1 мес после приема последней дозы исследуемого препарата.

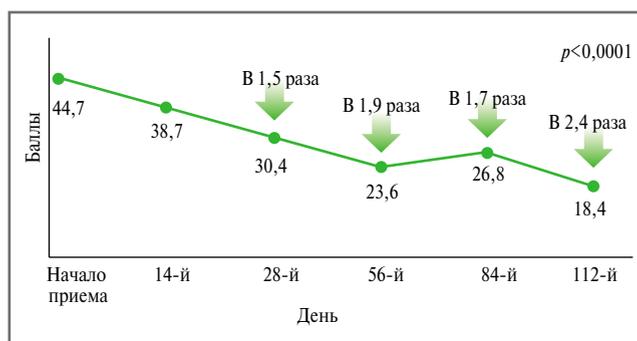


Рис. 2. Динамика VSI ($p < 0,0001$ в сравнении с визитом 1).

Fig. 2. Dynamics VSI ($p < 0,0001$ compared to the visit 1).

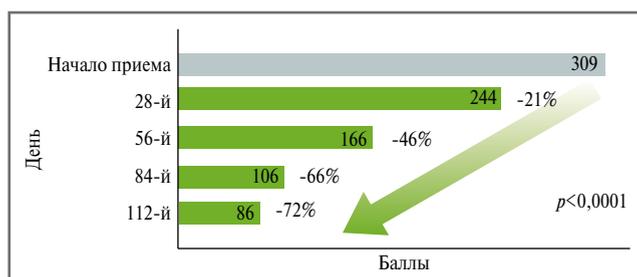


Рис. 3. Динамика среднего показателя общего балла по опроснику IBS-SSS.

Fig. 3. Dynamics of the average score of the IBS-SSS questionnaire.

При включении в исследование по тяжести СРК пациенты распределились в 2 группы: умеренной и тяжелой степени тяжести заболевания. Динамика распределения больных по степени тяжести СРК в ходе наблюдательной программы представлена на **рис. 4**.

Несмотря на существенное перераспределение пациентов по степени тяжести СРК начиная с 28-го дня лечения и отсутствие пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания на 56-му дню приема пробиотика, группа больных, находящихся в ремиссии, сформировалась только к окончанию 3-го месяца приема *Bifidobacterium longum* 35624[®].

Обращает на себя внимание, что доля пациентов с ремиссией заболевания увеличилась за период последующего наблюдения и составила 47% к окончанию исследования.

Таким образом, достижение ремиссии заболевания у части больных лишь спустя 3 мес приема пробиотика подчеркивает актуальность продленного курса назначения *Bifidobacterium longum* 35624[®].

Влияние пробиотика *Bifidobacterium longum* 35624[®] на качество жизни пациентов с СРК. Показатели качества жизни наблюдаемых пациентов оценивались с помощью опросника IBS-QoL. При анализе динамики суммарного показателя качества жизни больных с СРК выявлено достоверное повышение этого параметра уже через 28 дней приема пробиотического продукта. Кроме того, достоверной была разница между значениями суммарного показателя IBS-QoL на визитах день 28 и день 84 – $75,8 \pm 14,9$ (34,0–99,0) и $85,4 \pm 12,2$ (54,0–100,0) соответственно ($p < 0,001$). Максимальное значение суммарного показателя качества жизни наблюдалось через 1 мес после окончания трехмесячного приема *Bifidobacterium longum* 35624[®] (без достоверных отличий значений на визитах 5 и 6), что сопровождалось, как показано выше, минимальными за время наблюдения зна-

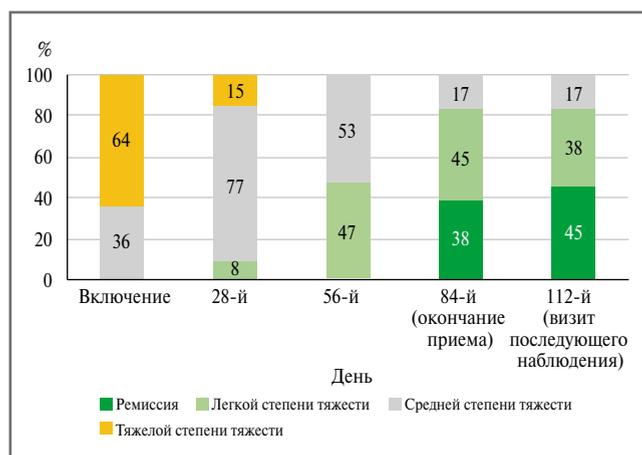


Рис. 4. Распределение пациентов по степени тяжести СРК на визитах наблюдения.

Fig. 4. Distribution of patients by severity of IBS during observation.

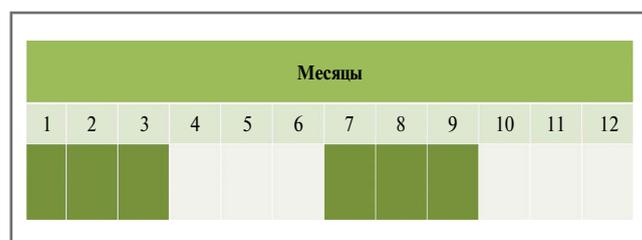


Рис. 5. Схема курсового приема (3×3) Симбиозис Альфлорекс (штамм *Bifidobacterium longum* 35624®) в ведении пациентов с СРК.

Примечание. Зеленым – прием 3 мес, белым – перерыв 3 мес.

Fig. 5. Symbiosys Alflorex (3×3) flow regimen (*Bifidobacterium longum* 35624® Strain) in patients with IBS.

чениями VSI и максимальным числом пациентов с ремиссией заболевания (IBS-SSS).

В ходе проведения наблюдательной программы отмечена хорошая переносимость пробиотика Симбиозис Альфлорекс (штамм *Bifidobacterium longum* 35624®) пациентами, нежелательных реакций не зафиксировано.

Обсуждение

В последние годы сформировалась четкая позиция в применении пробиотиков: отход от назначения «любых пробиотиков при любых заболеваниях» в сторону таргетности пробиотической терапии.

Пробиотический штамм *Bifidobacterium longum* 35624® является одним из наиболее изученных, и возможность его применения в схемах лечения пациентов с СРК имеет прочную доказательную базу [20–22].

Возможность применения *Bifidobacterium longum* 35624® в качестве психобиотика основана на данных, полученных в ряде доклинических исследований. Так, показана способность пробиотика повышать у крыс в крови уровень триптофана, с чем связывают его антидепрессантный эффект [27]. Способность модулировать цитокиновый ответ в сторону противовоспалительной реакции с последующим уменьшением выраженности субклинического воспа-

ления в СО кишечника также является важным свойством для модификации течения СРК [21, 28].

В 2022 г. опубликована работа J. Sabaté и соавт., где представлены результаты 30-дневного приема пробиотика *Bifidobacterium longum* 35624® у 233 пациентов с СРК [29]. Данные, описанные в этом исследовании, через 1 мес приема пробиотической добавки были сходны с нашими: достоверное уменьшение тяжести проявлений СРК и достоверное улучшение показателей качества жизни. Однако в проведенном нами исследовании продемонстрировано, что пролонгация курса *Bifidobacterium longum* 35624® позволяет достичь достоверно более значимых и стойких результатов.

СРК определяется как хроническое заболевание, имеющее персистирующее или рецидивирующее течение. Несмотря на продемонстрированный нами длительный (до 1 мес) постпробиотический эффект у наблюдавшихся пациентов, при определенных обстоятельствах может развиваться рецидив заболевания. Учитывая характер течения СРК и наличие высокого риска обострения, встает вопрос о необходимости проведения регулярных профилактических курсов пробиотикотерапии. В нашем исследовании показано, что скорость наступления эффекта на фоне приема *Bifidobacterium longum* 35624® и продолжительность постпробиотического эффекта не зависят от исходной степени тяжести и варианта СРК. Оптимальная и оправданная приведенными данными схема назначения Симбиозис Альфлорекс (штамм *Bifidobacterium longum* 35624®) представлена на рис. 5.

Заключение

Дизайн проведенного исследования (наблюдательное проспективное, без группы контроля) и небольшое число включенных больных (40 человек) с позиции доказательной медицины не позволяют поставить полученные результаты на высокую ступень пирамиды доказательности. Тем не менее полученные нами результаты подтверждают идею о необходимости пролонгации до 12 нед и проведения профилактических противорецидивных курсов средствами, содержащими таргетные пробиотические штаммы.

Продленный курс приема *Bifidobacterium longum* 35624® позволил получить более выраженный клинический ответ по результатам основных параметров в сравнении с обычной длительностью курса приема данного пробиотика. Показано наличие «постпробиотического эффекта» после окончания пролонгированного курса *Bifidobacterium longum* 35624®, который выражался в сохранении, а в ряде случаев – продолжающемся улучшении основных параметров клинических проявлений СРК, тяжести течения и показателей качества жизни спустя 30 дней после окончания приема пробиотика. Учитывая рецидивирующий характер течения СРК, целесообразно проведение повторных профилактических курсов приема *Bifidobacterium longum* 35624® (по схеме 3×3) в ведении пациентов с СРК.

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

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
РГА – Российская гастроэнтерологическая ассоциация
СО – слизистая оболочка
СРК – синдром раздраженного кишечника

BSG – Британское общество гастроэнтерологов
IBS-SSS – шкала тяжести симптомов СРК
VSI – индекс висцеральной чувствительности
WGO – Всемирная гастроэнтерологическая организация

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional Gastrointestinal Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-61. DOI:10.1053/j.gastro.2016.03.035
- Vasant DH, Paine PA, Black CJ, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021;70(7):1214-40. DOI:10.1136/gutjnl-2021-324598
- Гаус О.В., Ливзан М.А. Влияние социодемографических факторов, пищевых привычек и психологического статуса на развитие синдрома раздраженного кишечника. *Профилактическая медицина*. 2022;25(11):84-91 [Gaus OV, Livzan MA. Social and demographic factors, eating habits, and psychological status in developing irritable bowel syndrome. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022;25(11):84-91 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20222511184
- Синдром раздраженного кишечника. Клинические рекомендации. М., 2021 [Sindrom razdrzhennoho kishechnika. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow, 2021 (in Russian)].
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., и др. Синдром раздраженного кишечника. *Колопроктология*. 2022;21(1):10-25 [Ivashkin VT, Shelygin YA, Baranskaya EK, et al. Irritable bowel syndrome. *Koloproktologia*. 2022;21(1):10-25 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2022-21-1-10-25
- Барановский А.Ю., Вассерман Л.И., Федорова В.Л., Чугунов Д.Н. Синдром раздраженной кишки: клинико-психологические и психосоциальные соотношения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;172(12):34-9 [Baranovsky AYU, Wasserman LI, Fedorova VL, Chugunov DN. Irritable bowel syndrome: clinical, psychological and psychosocial interdependence. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;172(12):34-9 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-172-12-34-39
- Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):29-34 [Andreev DN. The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):29-34 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2019.8.190539
- Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758 [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758
- Беляков Д.Г., Гаус О.В., Гавриленко Д.А. Роль мукозального барьера в формировании синдрома раздраженного кишечника как потенциальной мишени для терапии заболевания. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(8):458-63 [Belyakov DG, Gaus OV, Gavrilenko DA. Mucosal barrier role in the formation of irritable bowel syndrome as a potential target for disease therapy. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(8):458-63 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2022-6-8-458-463
- Mörkl S, Butler MI, Holl A, et al. Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry. *Curr Nutr Rep*. 2020;9(3):171-82. DOI:10.1007/s13668-020-00313-5. Erratum in: *Curr Nutr Rep*. 2020.
- Олескин А.В., Шендеров Б.А. Пробиотики, психобиотики и метабобиотики: проблемы и перспективы. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2020;2(3):233-43 [Oleskin AV, Shenderov BA. Probiotics, Psychobiotics, and Metabiotics: Problems and Prospects. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation*. 2020;2(3):233-43 (in Russian)]. DOI:10.36425/rehab25811
- Farzaei MH, Bahramsoltani R, Abdollahi M, Rahimi R. The role of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: pharmacological targets and novel treatments. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(4):558-74. DOI:10.5056/jnm16001
- Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, et al. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. *Adv Ther*. 2018;35(3):289-310. DOI:10.1007/s12325-018-0673-5
- Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю. Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2019;29(1):84-92 [Ivashkin VT, Zolnikova OYu. Irritable Bowel Syndrome in Terms of Changes in the Microbiota. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):84-92 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-1-84-92
- Su GL, Ko CW, Bercik P, et al. Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2020;159(2):697-705. DOI:10.1053/j.gastro.2020.05.059
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Алексеева О.П., и др. Определение показаний к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(2):9-18 [Ivashkin VT, Maev IV, Alekseeva OP, et al. Determination of Probiotics Prescription Indications in Patients with Irritable Bowel Syndrome (Materials of the Expert Council and Literature Review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(2):9-18 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-2-9-18
- Hungin APS, Mitchell CR, Whorwell P, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms – an updated evidence-based international consensus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:1054-70. DOI:10.1111/apt.14539
- Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации «Синдром раздраженного кишечника: глобальные перспективы», 2015 г. Режим доступа: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/irritable-bowel-syndrome-ibs/irritable-bowel-syndrome-ibs-russian>. Ссылка активна на 23.08.2023 [Prakticheskie rekomendatsii Vsemirnoi gastroenterologicheskoi

- organizatsii «Sindrom razdrazhennogo kishchnika: global'nye perspektivy», 2015 g. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/irritable-bowel-syndrome-ibs/irritable-bowel-syndrome-ibs-russian>. Accessed: 23.08.2023 (in Russian)].
19. Barbara G, Grover M, Bercik P, et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156(1):46-58. DOI:10.1053/j.gastro.2018.07.011
 20. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. 2023. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>. Accessed: 23.08.2023.
 21. Плотникова Е.Ю. Уникальный штамм *Bifidobacterium longum* и его эффективность при синдроме раздраженного кишечника. *Медицинский совет*. 2020;(21):144-50 [Plotnikova EYu. Unique strain of *Bifidobacterium longum* and its efficacy in irritable bowel syndrome. *Meditsinskiy sovet*. 2020;(21):144-50 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-21-144-150
 22. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes*. 2013;4(4):325-39. DOI:10.4161/gmic.25487
 23. Cassell B, Gyawali CP, Kushnir VM, et al. Beliefs About GI Medications and Adherence to Pharmacotherapy in Functional GI Disorder Outpatients. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(10):1382-7. DOI:10.1038/ajg.2015.132
 24. Соловьева О.И., Симаненков В.И., Суворов А.Н., и др. Использование пробиотиков и аутопробиотиков в лечении синдрома раздраженной толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(7):115-20 [Solov'eva OI, Simanenkov VI, Suvorov AN, et al. The use of probiotics and autoprobiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(7):115-20 (in Russian)].
 25. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные аспекты ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Медицинский совет*. 2021;(5):22-8 [Tsukanov VV, Vasyutin AV, Tonkikh JL. Modern aspects of the management of patients with irritable bowel syndrome. *Meditsinskiy sovet*. 2021;(5):22-8 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-5-22-28
 26. Степанов Ю.М., Будзак И.Я. Роль висцеральной гиперчувствительности в развитии синдрома раздраженного кишечника. *Gastroenterologia*. 2018;52(2):104-8 [Stepanov YuM, Budzak IYa. Role of visceral hypersensitivity in the development of irritable bowel syndrome. *Gastroenterologia*. 2018;52(2):104-8 (in Russian)]. DOI:10.22141/2308-2097.52.2.2018.132617
 27. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res*. 2008;43(2):164-74. DOI:10.1016/j.jpsychires.2008.03.009
 28. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, et al. Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*. 2014;28:1221-38. DOI:10.1210/me.2014-1108
 29. Sabaté JM, Igllicki F. Effect of *Bifidobacterium longum* 35624 on disease severity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2022;28(7):732-44. DOI:10.3748/wjg.v28.i7.732

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.08.2023



OMNIDOCTOR.RU

Диагностика и лечение интрапротоковой папиллярной муцинозной опухоли поджелудочной железы

И.Е. Хатьков¹, Е.Г. Порошина², О.И. Соловьева^{✉2}, Т.П. Токарева², С.Л. Воробьев³, Н.В. Бакулина²

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Представлен клинический случай пациентки 71 года с интрапротоковой папиллярной муцинозной опухолью (ВПМО). Диагноз установлен с помощью эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии. Малосимптомное течение, отсутствие болевого синдрома, обтурации, экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности, относительно удовлетворительное общее самочувствие, но наличие структурных изменений (увеличение полостного образования в головке поджелудочной железы размерами 27×23 мм, расширение главного панкреатического протока до 13 мм) вызывали сомнения в выборе тактики лечения, необходимости оперативного вмешательства. Для исключения риска малигнизации и выбора тактики лечения проведены тонкоигольная аспирационная биопсия, цитологическое исследование материала, экспертное заключение определило объем оперативного вмешательства. ВПМО – достаточно редкая опухоль поджелудочной железы. Долгое время ВПМО текут под маской хронических панкреатитов. В зависимости от типа, степени дисплазии и инвазивности ВПМО определяются тактика лечения и объем оперативного вмешательства. Высокотехнологические методы дают высокую информативность в диагностике ВПМО, но только морфологическое исследование позволяет определить тактику лечения.

Ключевые слова: интрапротоковая папиллярная муцинозная опухоль поджелудочной железы, цитологическое исследование, пролиферация муцинообразующего эпителия

Для цитирования: Хатьков И.Е., Порошина Е.Г., Соловьева О.И., Токарева Т.П., Воробьев С.Л., Бакулина Н.В. Диагностика и лечение интрапротоковой папиллярной муцинозной опухоли поджелудочной железы. Терапевтический архив. 2023;95(8):686–691. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202340

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Diagnostics and treatment of intraductal papillary mucinous pancreas neoplasm. Case report

Igor E. Khatkov¹, Elena G. Poroshina², Olga I. Solovyeva^{✉2}, Tatyana P. Tokareva², Sergej L. Vorobyev³, Natalia V. Bakulina²

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

³National Center for Clinical Morphological Diagnostics, Saint Petersburg, Russia

Abstract

A clinical case of a 71-year-old patient with intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN) is presented. The diagnosis was established using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, magnetic resonance imaging, computed tomography. Asymptomatic course, absence of pain syndrome, obstruction, exocrine and endocrine pancreatic failure, relatively satisfactory general health, but the presence of structural changes: an increase cyst in the head of the pancreas measuring 27×23 mm, expansion of the main pancreatic duct up to 13 mm raised doubts about the choice of treatment tactics, the need for surgical intervention. To exclude the risk of malignancy and the choice of treatment tactics, a fine-needle aspiration biopsy was performed, a cytological examination of the material, an expert opinion determined the scope of the surgical intervention. IPMN is a rather rare tumor of the pancreas. For a long time, IPMN flow “under the guise” of chronic pancreatitis. Depending on the type of degree of dysplasia and invasiveness of IPMN, the tactics of treatment and the volume of surgical intervention are determined. High-tech methods provide high information content in the diagnosis of IPMN. But only a morphological study allows you to determine the tactics of treatment.

Keywords: intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas, cytological examination, proliferation of mucin-forming epithelium

For citation: Khatkov IE, Poroshina EG, Solovyeva OI, Tokareva TP, Vorobyev SL, Bakulina NV. Diagnostics and treatment of intraductal papillary mucinous pancreas neoplasm. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(8):686–691. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202340

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Соловьева Ольга Ивановна** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(921)631-23-59; e-mail: o_solovjova@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-0037-7855

Хатьков Игорь Евгеньевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-4088-8118

Порошина Елена Григорьевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0009-0003-1649-309X

✉ **Olga I. Solovyeva.** E-mail: o_solovjova@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-0037-7855

Igor E. Khatkov. ORCID: 0000-0002-4088-8118

Elena G. Poroshina. ORCID: 0009-0003-1649-309X

Введение

Авторы публикации поставили перед собой задачу привлечь внимание к необходимости использования мультидисциплинарного подхода в диагностике неоплазий поджелудочной железы (ПЖ). Только при взаимодействии специалистов (терапевтов, гастроэнтерологов, хирургов, рентгенологов, онкологов, эндоскопистов, морфологов) с учетом особенностей течения патологического процесса, с использованием современных диагностических методов возможны правильная диагностика этого заболевания и выбор оптимальной тактики ведения пациента.

Кистозные новообразования ПЖ присутствуют у 2–45% населения [1, 2]. В 2013 г. Европейская исследовательская группа по кистозным опухолям ПЖ совместно с объединенной Европейской гастроэнтерологической ассоциацией и Европейским панкреатическим клубом опубликовала консенсус европейских экспертов по кистозным неоплазиям ПЖ [3]. С тех пор представления об этой патологии существенно изменились. В 2018 г. результатом совместной инициативы Европейской исследовательской группы по кистозным опухолям поджелудочной железы, Европейской гастроэнтерологической ассоциации, Европейского панкреатического клуба, Европейско-Африканской гепатопанкреатобилиарной ассоциации, Европейского общества хирургов пищеварительного тракта и Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии стала публикация обновленного европейского консенсуса по кистозным новообразованиям ПЖ [4]. В настоящее время кистозные новообразования ПЖ определяются и классифицируются в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения: эпителиальные и неэпителиальные неопластические и неопухолевые образования [5].

«Кисты ПЖ» – это традиционный термин, описывающий четко ограниченное образование в ПЖ, содержащее жидкостный паттерн. Большинство мелких кист, обнаруживаемых при сканировании случайно, не связано с симптомами заболеваний ПЖ. Большинство кист носит доброкачественный характер (простые кисты, псевдокисты и серозные кистозные новообразования), некоторые могут малигнизироваться. К злокачественным относят аденокарциному ПЖ с кистозной дегенерацией и кистозные панкреатические нейроэндокринные опухоли. Панкреатические кистозные новообразования, такие как муцинозные кистозные неоплазии и внутрипротоковые папиллярные муцинозные неоплазии (внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль – ВПМО, IPMN – intraductal papillary mucinous neoplasm), обладают потенциалом малигнизации [6, 7].

ВПМО составляет 5–18% всех опухолей ПЖ. Опухоль развивается в протоковой системе, состоит из клеток, которые формируют сосочковые структуры и продуцируют муцин [4, 8]. Впервые заболевание описано в 1982 г. К. Ohhashi. До появления высокотехнологических методов

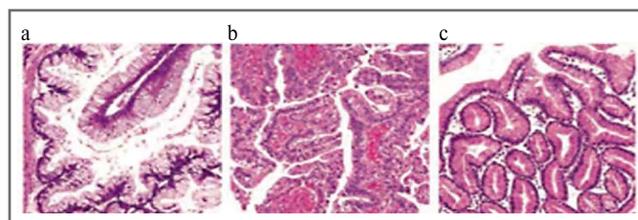


Рис. 1. Типы ВПМО: *a* – кишечный; *b* – панкреатобилиарный; *c* – желудочный.

Fig. 1. Types of intraductal papillary mucinous tumor: *a* – intestinal; *b* – pancreatobiliary; *c* – gastric.

исследований – компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), эндосонографии желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК; эндоУЗИ, ЭУС), эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) – выявляемость этих опухолей являлась крайне низкой [6, 9].

В зависимости от локализации выделяют: [4]:

I тип – ВПМО панкреатических протоков (ГПП, IPMN-md) – расширение одной или множественных ветвей протоков ≥ 10 мм, сообщение с главным панкреатическим протоком (ГПП); диаметр ГПП < 5 мм;

II тип – ВПМО боковых ветвей (БВ, IPMN-bd) – расширенный проток диаметром > 10 мм обладает высоким, а 5–9 мм – низким потенциалом малигнизации; у пациента может наблюдаться картина панкреатита, вторичного по отношению к обструкции ГПП;

III тип – смешанный (ГПП+БВ, IPMN-MT) – ветвь протока с расширенным > 5 мм главным протоком.

По характеру роста выделяют неинвазивную ВПМО и инвазивную – злокачественную карциному. Неинвазивную ВПМО, в свою очередь, разделяют на доброкачественную опухоль и пограничную (с дисплазией низкой – Low grade – и высокой – High grade – степени) [7, 10].

Гистологически выделяют 3 типа ВПМО: желудочный (70%), кишечный (20%), панкреатобилиарный (10%); **рис. 1.**

Опухоли с высокой степенью дисплазии имеют риск послеоперационного рецидива 50–80%, с низкой степенью дисплазии риск рецидива – 5,4–10% [4].

Описание клинического случая

В настоящий момент пациентке 71 год. Проведен ретроспективный анализ истории болезни, представленной медицинской документацией к моменту обращения в ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова».

Впервые признаки заболевания проявились 10 лет назад. В марте 2013 г. возник приступ сжимающей боли в эпигастральной области, затем появилась опоясывающая боль в верхней части живота продолжительностью около 40 мин, купированная инъекцией дротаверина. Отмечала в

Информация об авторах / Information about the authors

Токарева Татьяна Петровна – зав. отд.-нием Эндокринологии и нефрологии Клиники им. Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0009-0009-4408-2312

Воробьев Сергей Леонидович – канд. мед. наук, дир. ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики». ORCID: 0000-0002-7817-9069

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

Tatyana P. Tokareva. ORCID: 0009-0009-4408-2312

Sergey L. Vorobyev. ORCID: 0000-0002-7817-9069

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



Рис. 2. Анамнез заболевания.

Примечание. ЖКБ – желчнокаменная болезнь.

Fig. 2. Medical history.

этот день повышение частоты дефекаций до 3 раз в сутки (по Бристольской шкале – 4-й тип).

Хронологическая последовательность развития заболевания и лечебно-диагностических мероприятий представлена на рис. 2.

Выполнена МРТ, выявлены желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и аномалия вирсунгова протока (расширение до 4,5 мм). Диагностирован острый панкреатит на фоне желчнокаменной болезни. Рекомендовано динамическое наблюдение за состоянием вирсунгова протока.

При проведении контрольной МРТ в 2015 г. на фоне атрофических изменений ПЖ отмечено расширение вирсунгова протока в хвосте и теле – до 8 мм, в головке – до 14 мм. Клинических проявлений заболевания не выявлено.

С 2017 г. появились дискомфорт в эпигастральной области без четкой связи с приемом и характером пищи, «голодные» боли. При КТ обнаружена киста головки ПЖ 21×21 мм, неравномерное расширение ГПП во всех отделах до 17 мм, ткань железы вокруг него с явлениями атрофии. Проведено эндоУЗИ, поставлен диагноз – «кистозная неоплазия (IPMN 1-го типа, предположительно муцинозная) ПЖ».

От оперативного лечения пациентка отказалась, так как чувствовала себя хорошо, вела привычный образ жизни, редко отмечала дискомфорт в эпигастральной области.

В 2018 г. (через 5 лет после появления первых клинических признаков заболевания) выполнили ЭРХПГ: большой дуоденальный сосочек (БДС) расположен в типичном месте, устье его зияло, из просвета устья нависал густой секрет (симптом «рыбьего глаза»). Продольная складка не резко расширена, выполнен забор секрета на исследование (жидкость в пробирку и мазки-отпечатки на стекло). Выполнена канюляция ГПП с контрастированием – проток диаметром до 8 мм с кистозными расширениями. **Сделан вывод о наличии муцинозной цистаденомы.**

На ранних стадиях диагностики единственными патогномичными признаками ВПМО, которые можно выявить при дуоденоскопии, являются симптом «рыбьего глаза» – расширенное устье ГПП, заполненное густым прозрачным муцинозным секретом, а также поступления густого вязкого секрета из устья сосочка.

Получено заключение по результатам цитологического исследования: цитологическая картина не противоречит клиническому диагнозу IPMN. Признаков злокачественности в объеме исследованного материала не выявлено.

В 2019 г. при контрольных исследованиях на фоне стабильно удовлетворительного самочувствия, без клинических проявлений при КТ, эндоУЗИ отмечается отрицательная динамика: увеличение гипоехогенного полостного образования в головке ПЖ размерами 27×23 мм, расширение ГПП до 13 мм.

Принимая во внимание отказ пациентки от оперативного вмешательства, с учетом результатов обследования, прогрессирования заболевания, принято решение о стентировании вирсунгова протока. В декабре 2019 г. проведена ЭРХПГ, трансдуоденальная папиллотомия. Стентировать вирсунгов проток не удалось из-за технических сложностей.

Субъективное самочувствие пациентки по-прежнему оставалось хорошим.

Для оценки динамики лабораторных показателей проанализированы результаты клинических и биохимических показателей крови, анализы кала, архивные документы, предоставленные пациенткой с 2005 г. Выявлено значительное снижение фекальной панкреатической эластазы до 10 мкг/г (норма более 200 мкг/г), которое впервые зафиксировано в 2017 г. Обращено внимание на отсутствие нарушений частоты дефекации и характера стула у больной (со слов пациентки, весь период болезни наблюдался ежедневный однократный оформленный стул), несмотря на лабораторные маркеры недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ. Остальные лабораторные показатели оставались в пределах референтных значений.

С целью уточнения природы образования в головке ПЖ пациентке в июне 2022 г. проведены тонкоигольная аспирационная биопсия и цитологическое исследование материала. Согласно заключению диагностирована высокодифференцированная аденосквамозная карцинома (иммуногистохимическое исследование в клеточном блоке: IMP3+, CK7+, p63+), рекомендованы лечение в онкологическом центре, полостная операция, курсы химиотерапии до и после оперативного лечения.

Для получения второго мнения пациентка обратилась к специалистам другого медицинского учреждения. Консилиум с участием гастроэнтерологов, терапевтов, хирургов-онкологов, учитывая длительный анамнез, отсутствие клинических жалоб, выраженных отклонений лабораторных показателей, стабильную массу тела (индекс массы тела – 22 кг/м²), высказал сомнение в злокачественности процесса, предложил пересмотр стеколпрепаратов и парафиновых блоков. Морфолог экспертного уровня изучил все представ-

ленные материалы, выявил пролиферацию муцинообразующего эпителия с воспалительной лимфоплазмочитарной инфильтрацией в строме без признаков злокачественной трансформации IPMN (рис. 3). Убедительных признаков инвазивной карциномы в исследуемом материале не выявлено, что привело к изменению тактики ведения больной.

Для оперативного вмешательства в июле 2022 г. госпитализирована в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Проведена лапароскопическая дуоденопанкреатэктомия, включавшая удаление части желудка длиной по малой кривизне – 7 см, по большой кривизне – 10 см, ДПК – длиной 17 см, желчного пузыря (ЖП), головки ПЖ – 6×6×3 см, тела и хвоста ПЖ – 13×3×1,5 см.

По результатам **макроскопического исследования** удаленного «панкреатодуоденального комплекса»: на разрезе просвет ГПП расширен, диаметром до 2,5 см, заполнен слизью и белесоватыми, сосочковыми разрастаниями. Опухоль распространяется вдоль протока до уровня перешейка и ампулы БДС, где переходит на терминальный отдел холода. В области тела и хвоста ПЖ ГПП стенозирована, окружена фиброзной тканью. ЖП с гладкой блестящей серозной оболочкой, толщина стенки до 0,3 см. **Микроскопическое описание:** фрагмент стенки крупного желчного протока без элементов опухоли. Стенка ГПП и его крупных ветвей – с очаговой лимфоплазмочитарной инфильтрацией с примесью гистиоцитов, выраженным фиброзом. Просветы протоков расширены, определяются папиллярные внутрипротоковые разрастания с признаками слабой интраэпителиальной неоплазии. Клетки цилиндрические, муцинопродуцирующие, кишечного типа. Опухоль поражает ГПП и его крупные ветви до уровня перешейка в проксимальном направлении и выбухает в просвет ампулы БДС в дистальном направлении. Дополнительный проток ПЖ (проток Санторини) и малый дуоденальный сосочек интактны. Ткань ПЖ – с выраженной ацинарно-клеточной атрофией, очагами выраженного фиброза, склероза, гиперплазией островков Лангерганса. В области тела и хвоста ПЖ отмечается тотальная ацинарно-клеточная атрофия и фиброзно-склеротические изменения. В парапанкреатической жировой ткани обнаружено 4 лимфоузла с реактивными изменениями без опухоли. **Сформулирован диагноз** (С25.0 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) – «ВПМО ПЖ с дисплазией низкой степени, тотальное поражение». Пациентка выписана на амбулаторное лечение, инициирована заместительная инсулинотерапия. После выписки из стационара пациентка прошла курс реабилитации, однако контроль гликемии являлся неудовлетворительным, наблюдались эпизоды как гипер-, так и гипогликемии.

С целью контроля гликемии и подбора инсулинотерапии в октябре 2022 г. больная госпитализирована в Клинику Петра Великого (Санкт-Петербург) в отделение эндокринологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». При поступлении предъявляла жалобы на слабость, сухость во рту, частые гипогликемические состояния, в том числе в ночное время, без нарушения сознания. При сборе анамнеза выявлены регулярные погрешности в диете и режиме питания, а также погрешности во введении инсулина, уровень гликемии в течение суток колебался от 3 до 23 ммоль/л. Диагностированы сахарный диабет вследствие дуоденопанкреатэктомии от 21.07.2022 и экзокринная недостаточность ПЖ. Установлено наличие диабетической дистальной сенсомоторной нейропатии, белково-энергетической недостаточности 1-й степени. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ компенсировалась ферментными препаратами.

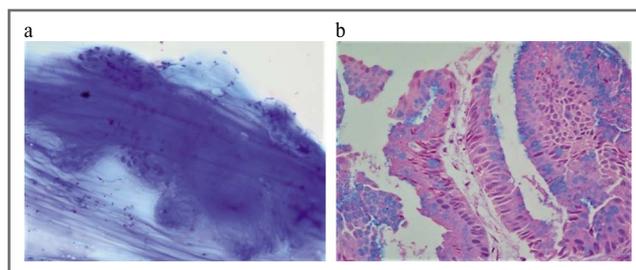


Рис. 3. а – цитологическое исследование материала ЭУС-ТАБ: обилие муцина, единичные сосочковые комплексы муцинпродуцирующего эпителия, low grade; окраска МГГ, ×200; б – фрагмент клеточного блока материала ЭУС-ТАБ с неоплазией сосочкового строения, выстланной муцинпродуцирующим эпителием с признаками пролиферации, low grade; окраска Г-Э и альциановый синий, ×200.

Fig. 3. a – cytological examination of the specimen (endoscopic ultrasound guided fine needle biopsy – EUS-FNB): abundance of mucin, single papillary complexes of mucin-producing epithelium, low grade; MGG stain, ×200; b – cell block fragment of EUS-FNB specimen with papillary structure neoplasia lined with mucin-producing epithelium with proliferation signs, low grade; HE and alcian blue stain, ×200.

В стационаре пациентке установлена система Flash мониторинга глюкозы (измерение глюкозы в межклеточной жидкости в режиме реального времени). Использование системы FreeStyle Libre (датчик которой может оставаться на руке пациента до 14 дней) позволило в ходе мониторинга подобрать адекватную заместительную терапию [11]. Пример мониторинга приведен на рис. 4.

В отделении проведено обучение принципам диетотерапии, оценке усваиваемых углеводов по системе хлебных единиц для самостоятельной коррекции дозы инсулина ультракороткого действия. С учетом наличия эпизодов гипогликемических состояний проведены замена инсулина детемир на инсулин деглудек, терапия ультракоротким инсулином аспарт по уровню хлебных единиц и гликемии, среднесуточная доза инсулина составила 20 ЕД. Достигнуты целевые уровни гликемии в целевом диапазоне около 70% времени.

Для ферментозаместительной терапии внешнесекреторной функции ПЖ подобрана доза панкреатина 65 000 ЕД 3 раза в день. На терапии пациентка скомпенсирована, в удовлетворительном состоянии выписана.

Обсуждение

Терапевты, да и гастроэнтерологи, нечасто видят ВПМО. Долгое время она протекает «под маской» острого и хронического панкреатита. КТ, МРТ, эндоУЗИ, ЭРХПГ являются информативными методами, позволяющими с высокой вероятностью заподозрить и поставить диагноз ВПМО. Сообщается, что специальный протокол КТ и МРТ/МР-холангиопанкреатография имеют одинаковую точность для характеристики кист ПЖ и позволяют идентифицировать специфический тип неоплазии в 40–95% случаев. При этом МРТ/МР-холангиопанкреатография более чувствительна, чем КТ, для выявления связи между неоплазией и протоковой системой ПЖ, а также наличия пристеночных узлов. Кроме того, пациентам в ряде случаев требуется пожизненное наблюдение с визуализацией [12].

К исследованию эндоУЗИ следует прибегать, когда результат может изменить тактику ведения больного, для получения материала для морфологического исследования [4].

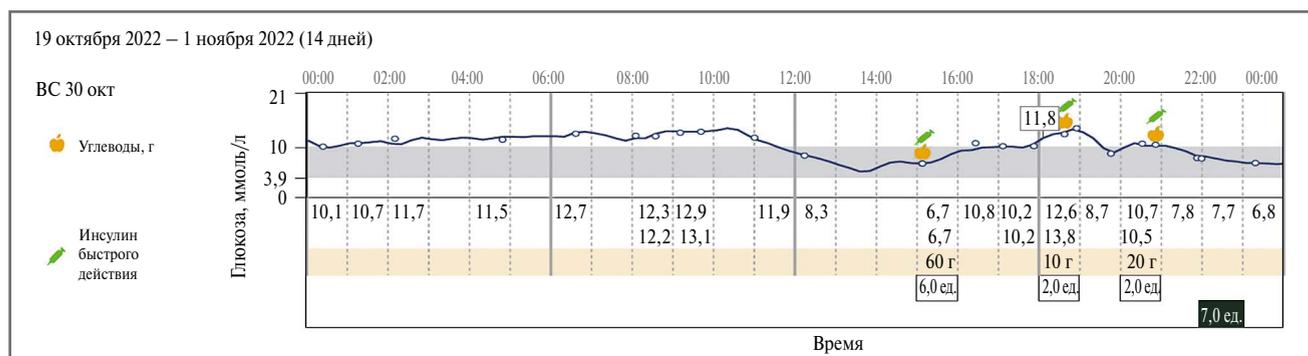


Рис. 4. Журнал показателей глюкозы за 30.10.2022.

Fig. 4. Log of glucose levels for 30.10.2022.

Дилатация ГПП от 5 до 9,9 мм, скорость роста кист ≥ 5 мм/год, повышенный уровень СА 19,9 в сыворотке (>37 Ед/мл), клинические симптомы, увеличение пристеночных узлов (<5 мм) и/или диаметр кисты ≥ 40 мм указывают на повышенный риск дисплазии высокой степени или рака (уровень доказательности – УД 1В, полное согласие экспертов). Желтуха, наличие контрастируемого пристеночного узла (≥ 5 мм) или солидного компонента, положительная цитология или размер ГПП ≥ 10 мм в высокой степени предсказывают злокачественный характер новообразования и должны оцениваться у всех пациентов для определения показаний для хирургического вмешательства (УД 1В, высокая степень согласия экспертов) [4].

При доброкачественных опухолях размером меньше 30 мм, ГПП меньше 10 мм у пожилых пациентов с бессимптомным течением допустимо динамическое наблюдение. И наоборот, злокачественные протоковые аденокарциномы требуют оперативного вмешательства, а тактика хирургического лечения должна являться разумно агрессивной [13]. Морфологи отмечают, что, если биопсийный материал получен не интраоперационно, а при тонкоигольной аспирационной биопсии и недостаточности материала, трудно интерпретировать данные и нередко случаются ошибки, что продемонстрировал описанный клинический случай. Существенно повышает качество морфологического исследования материала ЭУС-ТАБ – проведение комплексной диагностики, включающей традиционную и жидкостную цитологию аспирата, изготовление клеточного блока с последующими гистологическим, иммуногистохимическим и, по возможности, молекулярно-генетическим исследованиями. Как показано в нашем примере, обращение за вторым экспертным мнением (пересмотр морфологического материала) позволило выбрать верную тактику ведения пациентки, избежать неоправданного назначения химиотерапии.

Таким образом, только взаимодействие и сотрудничество врачей разных специальностей позволят правильно поставить диагноз и выбрать оптимальную тактику ведения пациента.

После частичной панкреатэктомии по поводу ВПМО показано пожизненное наблюдение. Имеются противоречивые данные и мнения об объеме хирургического лечения IPMN. Панкреатодуоденальная резекция рекомендуется пациентам с дилатацией ГПП, охватывающей всю длину ПЖ (УД 2С, высокая степень согласия), что выполнено в описанном клиническом случае. Органосохраняющая панкреатэктомия подходит только для поражений с очень низкой вероятностью малигнизации, например у пациентов без факторов риска, которые настаивают на операции (УД 2С, высокая степень согласия) [4]. Хирургическая стратегия

должна быть индивидуальной для каждого пациента, в зависимости от возможностей стационара, опыта хирурга, типа опухоли, возраста пациента, сопутствующих заболеваний с учетом предпочтений самого пациента. Лапароскопические операции в хирургии ПЖ сопровождаются минимальной кровопотерей, отсутствием осложнений со стороны ран, а также более быстрой активизацией и реабилитацией больных. Соблюдение необходимых условий внедрения лапароскопических технологий в специализированных клиниках должно улучшить результаты хирургического лечения. В нескольких исследованиях сообщалось, что рецидив IPMN возможен через 5–10 лет после резекции [4].

В заключение хочется еще раз подчеркнуть сложность дифференциальной диагностики ВМПО, важность своевременного всестороннего диагностического поиска, преимуществ лапароскопических вмешательств с последующей коррекцией синдрома мальабсорбции, мальдигестии и гипергликемии, целесообразность длительного наблюдения за 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.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

Список сокращений

БВ – боковые ветви
 БДС – большой дуоденальный сосочек
 ВПМО – внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль
 ГПП – главный панкреатический проток
 ДПК – двенадцатиперстная кишка
 ЖКБ – желчнокаменная болезнь
 ЖП – желчный пузырь
 КТ – компьютерная томография
 МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЖ – поджелудочная железа
 УД – уровень доказательности
 ЭндозУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование
 ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
 ЭУС – эндоскопическая ультрасонография
 ЭУС-ТАБ – ЭУС-ассистированная тонкоигольная биопсия
 IPMN – intraductal papillary mucinous neoplasm
 ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chang YR, Park JK, Jang JY, et al. Incidental pancreatic cystic neoplasms in an asymptomatic healthy population of 21,745 individuals: Large-scale, single-center cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(51):e5535. DOI:10.1097/MD.00000000000005535
- de Jong K, Nio CY, Hermans JJ, et al. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(9):806-11. DOI:10.1016/j.cgh.2010.05.017
- Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R, et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis*. 2013;45(9):703-11. DOI:10.1016/j.dld.2013.01.010
- European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018;67(5):789-804. DOI:10.1136/gutjnl-2018-316027
- Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-8. DOI:10.1111/his.13975
- WGO Global Practice Guidelines. Cysts of the pancreas. World Gastroenterology Organisation, 2019 Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/pancreatic-cysticlesions-russian-2019.pdf>. Accessed: 12.07.2023.
- Basturk O, Hong SM, Wood LD, et al. A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(12):1730-41. DOI:10.1097/PAS.0000000000000533
- Рак поджелудочной железы. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/355_4. Ссылка активна на 12.07.2023 [Pancreas cancer. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/355_4. Accessed: 12.07.2023 (in Russian)].
- Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль ПЖ. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008;7:88-92 [Maev IV, Kazulin AN, Kucheryavy YuA. Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2008;7:88-92 (in Russian)].
- Кашченко В.А., Солоницын Е.Г., Данилов И.Н., и др. Потенциал малигнизации кистозных неоплазий поджелудочной железы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;4(164):85-92 [Kashchenko VA, Solonicyн EG, Danilov IN, et al. The potential for malignancy in cystic neoplasia of the pancreas. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019;4(164):85-92 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-164-4-85-92
- Моргунов Л.Ю. Flash мониторинг глюкозы у пациентов с сахарным диабетом: просто, удобно, необходимо. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021;10(4):69-78 [Morgunov LYu. Flash glucose monitoring in diabetic patients: simple, convenient, essential. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2021;10(4):69-78 (in Russian)]. DOI:10.33029/2304-9529-2021-10-4-69-78
- Кригер А.Г., Кармазановский Г.Г., Калинин Д.В., и др. Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль поджелудочной железы, ассоциированная с протоковой аденокарциномой. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020;25(3):131-5 [Kriger AG, Karmazanovsky GG, Kalinin DV, et al. Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas associated with ductal adenocarcinoma. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. 2020;25(3):131-5 (in Russian)]. DOI:10.16931/1995-5464.20203131-135
- Хатьков И.Е., Цвиркун В.В., Израйлов Р.Е., и др. Лапароскопические операции на поджелудочной железе: 11-летний опыт специализированного центра. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(6):640-7 [Khatkov IE, Tsvirkun VV, Israilov RE, Laparoscopic interventions in the pancreas: an 11-year experience of a specialized center. *Almanakh klinicheskoi meditsiny*. 2018;46(6):640-7 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2018-46-6-640-647

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.07.2023



OMNIDOCTOR.RU

Острый некалькулезный холецистит у пациента молодого возраста на фоне COVID-19: клинический случай

В.В. Салухов[✉], Я.Р. Лопатин, А.А. Минаков, А.Б. Богомолов, Е.О. Салосина

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

На сегодняшний день известно, что COVID-19 может приводить к поражению различных органов и систем, несмотря на статистическое превалирование респираторных проявлений заболевания. В некоторых случаях с целью лечения осложнений коронавирусной инфекции может потребоваться мультидисциплинарный подход, в том числе в urgentном порядке. В статье представлен клинический случай острого некалькулезного холецистита, развившегося на фоне COVID-19, у пациента 41 года. Продемонстрирована важность своевременной диагностики и обеспечения возможности оказания неотложной хирургической помощи пациентам с COVID-19 даже в условиях противозидемического режима.

Ключевые слова: острый некалькулезный холецистит, COVID-19, коронавирусная инфекция, осложнения COVID-19

Для цитирования: Салухов В.В., Лопатин Я.Р., Минаков А.А., Богомолов А.Б., Салосина Е.О. Острый некалькулезный холецистит у пациента молодого возраста на фоне COVID-19: клинический случай. Терапевтический архив. 2023;95(8):692–695. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202317

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Acute non-calculous cholecystitis in a young aged patient with COVID-19: A case report

Vladimir V. Salukhov[✉], Yaroslav R. Lopatin, Alexey A. Minakov, Alexey B. Bogomolov, Ekaterina O. Salosina

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

To date, it is known that COVID-19 can lead to damage to various organs and systems, despite the statistical prevalence of respiratory manifestations of the disease. In some cases, in order to treat complications of coronavirus infection, a multidisciplinary approach may be required, including on an urgent basis. The article presents a clinical case of acute non-calculous cholecystitis in a 41-year-old patient with COVID-19. The importance of timely diagnosis and providing the possibility of emergency surgical care to patients with COVID-19, even under the conditions of the anti-epidemic regime, has been demonstrated.

Keywords: acute non-calculous cholecystitis, COVID-19, coronavirus infection, complications of COVID-19

For citation: Salukhov VV, Lopatin YaR, Minakov AA, Bogomolov AB, Salosina EO. Acute non-calculous cholecystitis in a young aged patient with COVID-19: A case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(8):692–695. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202317

Введение

Нельзя отрицать, что пандемия COVID-19, вызываемого SARS-CoV-2, приобрела в новейшей истории беспрецедентный характер, охватив практически весь мир и являясь подтвержденной причиной смерти более 1 млн человек [1]. Наиболее частыми проявлениями COVID-19 являются лихорадка, аносмия, агевзия, сухой кашель, одышка [2]. Несмотря на это, установлено, что проявления COVID-19 могут затрагивать практически все системы органов [3].

Литературные данные о развитии острого некалькулезного холецистита (ОНХ) у пациентов с COVID-19 ограничены описанием лишь нескольких клинических случаев, в

каждом из которых авторы выдвигают свои предположения относительно механизма развития заболевания [4–10].

Так, M. Ying и соавт. предполагают, что желчный пузырь (ЖП) является одной из потенциальных мишеней для COVID-19 [4]. J. Roy и соавт. считают, что ЖП может быть своеобразным резервуаром для SARS-CoV-2 [5]. В двух других исследованиях авторы считают, что в развитии острого холецистита ключевую роль играет дисрегуляторный иммунный ответ на вирусную инфекцию SARS-CoV-2 [7, 8]. A. Balaphas и соавт. сообщают об обнаружении у такого пациента РНК SARS-CoV-2 в стенке ЖП методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени [9].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Салухов Владимир Владимирович – д-р мед. наук, нач. 1-й каф. (терапии усовершенствования врачей) им. акад. Н.С. Молчанова. Тел.: +7(921)658-72-56; e-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941

Лопатин Ярослав Романович – студент 6-го курса. ORCID: 0000-0002-7008-3054

Минаков Алексей Александрович – адъюнкт 1-й каф. (терапии усовершенствования врачей) им. акад. Н.С. Молчанова. ORCID: 0000-0003-1525-3601

Богомолов Алексей Борисович – канд. мед. наук, преподаватель 1-й каф. (терапии усовершенствования врачей) им. акад. Н.С. Молчанова. ORCID: 0000-0002-6110-1097

Салосина Екатерина Олеговна – ординатор 1-го года 1-й каф. (терапии усовершенствования врачей) им. акад. Н.С. Молчанова. ORCID: 0000-0002-0267-6392

[✉]Vladimir V. Salukhov. E-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941

Yaroslav R. Lopatin. ORCID: 0000-0002-7008-3054

Alexey Minakov. ORCID: 0000-0003-1525-3601

Alexey B. Bogomolov. ORCID: 0000-0002-6110-1097

Ekaterina O. Salosina. ORCID: 0000-0002-0267-6392

На сегодняшний день роль рецепторов 2-го типа к ангиотензинпревращающему ферменту (рАПФ2) в патогенезе COVID-19 считается неоспоримой. Доказано, что SARS-CoV-2 вызывает повреждение эндотелия сосудов за счет усиления образования активных форм кислорода и гликолитического сдвига в митохондриях. Кроме того, S-белок SARS-CoV-2 блокирует рАПФ2, обладающий протективным эффектом по отношению к эндотелиальным клеткам, и может самостоятельно вызывать повреждение эндотелиоцитов, ингибируя рАПФ2 и, следовательно, подавляя функцию митохондрий [10].

Также известно, что SARS-CoV-2 способен проникать в клетки за счет взаимодействия с рАПФ2 [11]. В свою очередь, экспрессия рАПФ2 в ЖП крайне высока по сравнению с большинством других органов и тканей, особенно это касается железистых клеток (рис. 1) [12].

Известна взаимосвязь между COVID-19 и повышенным риском развития тромбозов и тромбоэмболий [13]. В свою очередь, наличие у пациента патологии, ассоциированной с гипоперфузией и ишемией, является предрасполагающим фактором развития ОНХ [14].

Клинический случай

Мужчина, 41 год, 06.10.2021 отметил повышение температуры тела до 39,0°C, появление приступообразного сухого кашля, потерю обоняния. На момент госпитализации имел сопутствующее заболевание – сахарный диабет 1-го типа. Ему 06.10.2021 выполнена спиральная компьютерная томография (СКТ) органов грудной полости (ОГП), по данным которой выявлены двусторонние фокусы «матового стекла», признаки вирусной пневмонии, объем поражения ~25% (рис. 2). Получен положительный результат ПЦР-мазка из зева на РНК SARS-CoV-2 от 06.10.2021.

11.10.2021 (5-е сутки болезни) частота дыхательных движений увеличилась до 30 в минуту, сатурация гемоглобина кислородом (SaO₂) на атмосферном воздухе снизилась до 82%. Получал терапию: противовирусную (умифеновир по схеме), антибактериальную (цефтриаксон 2,0 г/сут, левофлоксацин 1,0 г/сут), антикоагулянтную (эноксапарин 1,0 мл/сут), муколитическую (ацетилцистеин 600 мг/сут), противовоспалительную (дексаметазон 40 мг/сут, левелимаб 0,324 однократно), гастропротективную (омепразол 20 мг/сут), инсулинотерапию (гларгин 16 ЕД/сут, глулизин 16/14/10 ЕД в завтрак/обед/ужин соответственно), респираторную поддержку (ингаляции увлажненного кислорода потоком до 10 л/мин).

Несмотря на проводимую комбинированную терапию заболевания, синдром инфекционной интоксикации длительно не купировался, сохранялась лихорадка до 39,0°C, на 8-е сутки отмечалось нарастание дыхательной недостаточности (ДН) до 3-й степени. Частота дыхательных движений увеличилась до 35 в минуту, SaO₂ снизилась до 73%. В клиническом и биохимическом анализах крови наблюдались нейтрофильный лейкоцитоз до 19,8×10⁹/л без палочкоядерного сдвига, гипопроотеинемия до 49,3 г/л, гипергликемия до 18 ммоль/л.

18.10.2021 (12-е сутки болезни) по данным СКТ ОГП объем поражения увеличился до 75% (рис. 3), в этот же день с целью обеспечения адекватной респираторной поддержки пациент помещен в отделение интенсивной терапии. В связи с нарастанием ДН подключена высокопоточная оксигенотерапия 80% O₂ – 50 л/мин, принято решение о проведении пульс-терапии метилпреднизолоном (1000 мг/сут в течение 3 дней) с переводом на метилпреднизолон в таблетированной форме в суточной дозе 32 мг/сут.

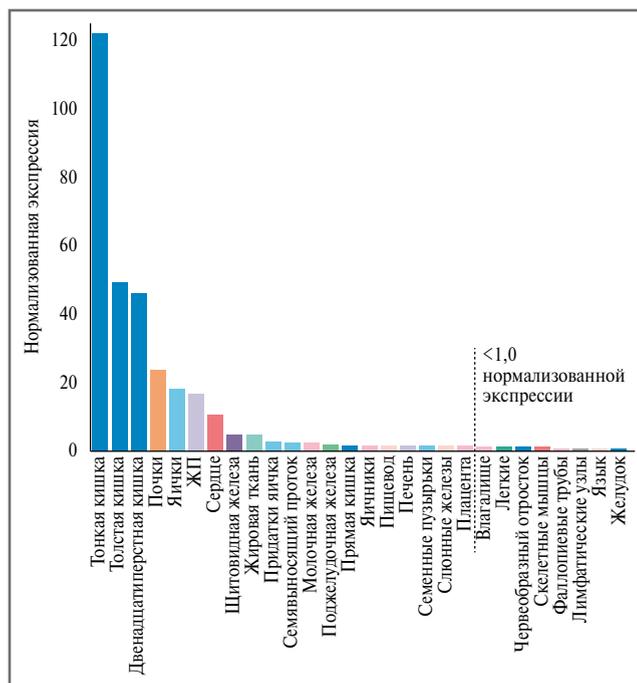


Рис. 1. Экспрессия рАПФ2 в тканях человека на основе транскриптомики (адапт. [12]).

Fig. 1. Expression of type 2 receptor for angiotensin-converting enzyme in human tissues based on transcriptomics (adaptation [12]).

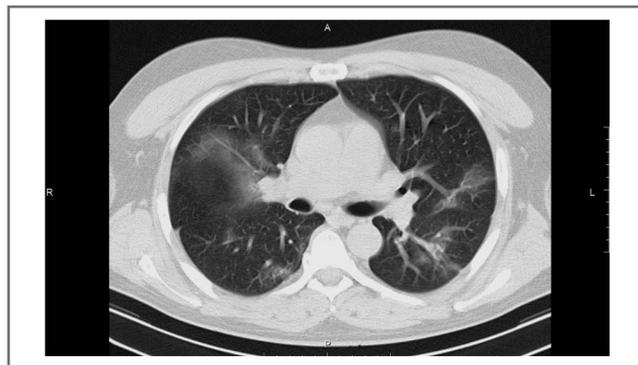


Рис. 2. Компьютерная томограмма ОГП на уровне бифуркации трахеи от 06.10.2021. КТ-картина двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии, объем поражения ~25%.

Fig. 2. CT scan of the chest organs at the level of the tracheal bifurcation from 06.10.2021. CT picture of bilateral polysegmental viral pneumonia, lesion volume ~25%.

25.10.2021 (19-е сутки болезни) выполнена СКТ ОГП в динамике, выявлены признаки пневмомедиастинума, межмышечной эмфиземы шеи, над- и подключичных областей, объем поражения не прогрессировал, составив 75%. В связи с отсутствием клинической симптоматики пневмомедиастинума продолжена консервативная терапия.

28.10.2021 (22-е сутки болезни) в результате лечения состояние пациента стабилизировалось, температура тела не превышала 37,0°C. Получен отрицательный результат ПЦР РНК SARS-CoV-2, однако сохранялись умеренная одышка при незначительной физической активности и признаки ДН 2-й степени, что требовало продолжения респиратор-

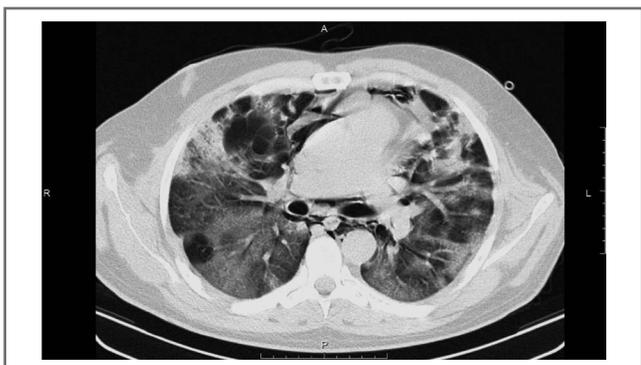


Рис. 3. Компьютерная томограмма ОГП на уровне бифуркации трахеи от 18.10.2021. Определяется выраженная отрицательная динамика за счет появления по всем легочным полям многочисленных зон интерстициальной инфильтрации. Объем поражения ~75%.

Fig. 3. CT of the chest at the level of the tracheal bifurcation from 10.18.2021. A pronounced negative dynamics is determined due to the appearance of numerous zones of interstitial infiltration in all lung fields. Damage volume ~75%.



Рис. 4. Динамика СРБ в период заболевания.

Fig. 4. Dynamics of C-reactive protein during the disease period.

ной поддержки (оксигенотерапия 10 л/мин). Сохранение лабораторных признаков активности бактериальной флоры (лейкоцитоз $15,0 \times 10^9/\text{л}$, нарастание уровня прокальцитонина до 1,2 нг/мл). На этом фоне наблюдалась выраженная положительная клиническая и рентгенологическая динамика, снижение степени ДН, нарастание SaO_2 до 89% на атмосферном воздухе.

08.11.2021 (32-е сутки болезни) при окончании глюкокортикостероидной терапии к вечеру появилась боль в правом подреберье, рвота, отсутствие аппетита, повышение температуры тела до $39,0^\circ\text{C}$. При пальпации живота отмечалась выраженная болезненность в правом подреберье. В клиническом анализе крови зарегистрирован лейкоцитоз $17,6 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз $472 \times 10^9/\text{л}$, нарастание скорости оседания эритроцитов до 34 мм/ч. В биохимическом анализе крови наблюдались гипергликемия 11,82 ммоль/л, гипопротейнемия 49,9 г/л, гипоальбуминемия 25,7 г/л, повышение аланинаминотрансферазы – 181,7 ЕД/л, аспаргатаминотрансферазы – 44,8 ЕД/л, С-реактивного белка (СРБ) – 200,9 мг/л (рис. 4).

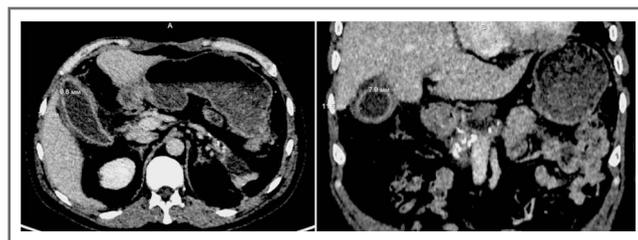


Рис. 5. СКТ живота от 09.11.2021. ЖП увеличен до 100×43 мм. Отмечается утолщение стенки ЖП до 11,5 мм и ее локальное расслоение на уровне дна. В просвете прослеживается жидкостное содержимое. Окружающая клетчатка реактивно уплотнена.

Fig. 5. CT scan of the abdomen from 11.09.2021. The gallbladder is enlarged to 100×43 mm. There is a thickening of the gallbladder wall up to 11.5 mm and its local stratification at the level of the bottom. Fluid content is visible in the lumen. Surrounding tissues are reactively changed.

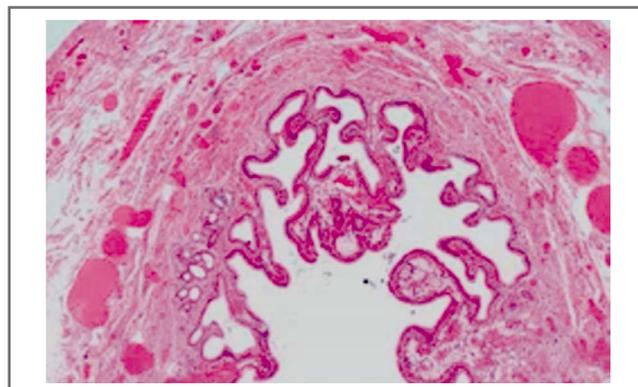


Рис. 6. Микропрепарат стенки удаленного ЖП. Отмечается диффузное утолщение стенки ЖП с частичным расслоением, деформированные ворсинки слизистой оболочки, синусы Рокитанского–Ашоффа.

Fig. 6. Micropreparation of the wall of the removed gallbladder. There is a diffuse thickening of the gallbladder wall with partial delamination, deformed villi of the mucous membrane, sinuses of Rokitansky–Aschoff.

Выполнена СКТ живота (рис. 5), пациент осмотрен хирургом, диагностирован ОНХ. Больной переведен в профильную хирургическую клинику, где выполнена лапароскопическая холецистэктомия (рис. 6). Эндоскопическая картина представлена ЖП, увеличенным в размере ($10 \times 5 \times 3$ см), стенка пузыря отечна, инъецирована сосудами, обложена фибрином в области дна и тела. В послеоперационном периоде отмечалось уменьшение болей в правом подреберье, исчезновение тошноты, однако сохранялась фебрильная лихорадка до $39,0^\circ\text{C}$. В клиническом анализе крови обращал на себя внимание нейтрофильный лейкоцитоз до $24,1 \times 10^9/\text{л}$ без палочкоядерного сдвига, лимфопения, тромбоцитоз до $596 \times 10^9/\text{л}$, эритропения до $3,40 \times 10^{12}/\text{л}$, повышение скорости оседания эритроцитов до 55 мм/ч. В биохимическом анализе крови аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, билирубин в пределах нормы, отмечались гипопротейнемия до 55,2 г/л, гипергликемия до 12 ммоль/л, повышение СРБ до 163,51 мг/л.

15.11.2021 (39-е сутки болезни) в связи с сохраняющейся лихорадкой до $39,0^\circ\text{C}$, нейтрофильным лейкоцитозом,

повышенным уровнем СРБ назначена комбинированная антибактериальная терапия меропенемом 3,0 г/сут и ванкомицином 2,0 г/сут.

В дальнейшем на фоне проводимой терапии отмечалась положительная клиническая и лабораторная динамика, полное купирование ДН (SaO₂ 95%). Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Стоит отметить, что ОНХ наиболее характерен для пациентов старше 60 лет [13], и именно в эту группу попадают большинство ранее описанных случаев ОНХ у пациентов с COVID-19 [4–10], что еще более подчеркивает уникальность описанного нами случая у мужчины 41 года.

В настоящее время механизмы развития ОНХ у пациентов с COVID-19 окончательно не изучены. Мы считаем, что ключевую роль в патогенезе играет тот факт, что ишемия стенки ЖП, вызываемая повреждением эндотелия сосудов при COVID-19, потенциально может усугубляться гипоксией на фоне существующей ДН.

Тем не менее нельзя исключить и возможность прямого повреждения стенки ЖП в результате непосредственного вирусного поражения клеток. Эта гипотеза приобретает существенное значение, если учесть тот факт, что изначально коронавирусы имеют выраженную тропность к органам желудочно-кишечного тракта [15], это же свойство выявляется и у SARS-CoV-2 [3].

Заключение

Несмотря на то, что острый холецистит является относительно редким осложнением коронавирусной инфекции, нельзя полностью исключать вероятность его развития.

Необходимо предусмотреть возможность быстрой маршрутизации больных с подозрением на urgentную хирургическую патологию в профильную клинику и вы-

полнения оперативного вмешательства по неотложным показаниям без ущерба качеству оказания медицинской помощи, с соблюдением всех установленных сроков даже в условиях ограничений, связанных с пандемией COVID-19.

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации и фотографий.

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

Список сокращений

ДН – дыхательная недостаточность
ЖП – желчный пузырь
ОГП – органы грудной полости
ОНХ – острый некалькулезный холецистит
ПЦР – полимеразная цепная реакция

рАПФ2 – рецептор 2-го типа к ангиотензинпревращающему ферменту
СКТ – спиральная компьютерная томография
СРБ – С-реактивный белок
SaO₂ – сатурация гемоглобина кислородом

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tsang H, Chan L, Cho W, et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;19(7):877-88. DOI:10.1080/14787210.2021.1863146
2. Харитонов М.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., и др. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы). *Медицинский совет.* 2021;(16):60-77 [Kharitonov MA, Salukhov VV, Kryukov EV, et al. Viral pneumonia: a new look at an old problem (review). *Meditsinskiy sovet.* 2021;(16):60-77 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-16-60-77
3. Harrison A, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41(12):1100-5. DOI:10.1016/j.it.2020.10.004
4. Ying M, Lu B, Pan J, et al. COVID-19 with acute cholecystitis: a case report. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1). DOI:10.1186/s12879-020-05164-7
5. Roy J, Sahu N, Golamari R, Vunnam R. Acute Acalculous Cholecystitis in a Patient with COVID-19 and a LVAD. *J Card Fail.* 2020;26(7):639. DOI:10.1016/j.cardfail.2020.06.002
6. Mattoni E, Sofia M, Schembari E, et al. Acute acalculous cholecystitis on a COVID-19 patient: a case report. *Ann Med Surg.* 2020;58:73-5. DOI:10.1016/j.amsu.2020.08.027
7. Alhassan S, Iqbal P, Fikrey L, et al. Post COVID 19 acute acalculous cholecystitis raising the possibility of underlying dysregulated immune response, a case report. *Ann Med Surg.* 2020;60:434-7. DOI:10.1016/j.amsu.2020.11.031
8. Bruni A, Garofalo E, Zuccalà V, et al. Histopathological findings in a COVID-19 patient affected by ischemic gangrenous cholecystitis. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):43. DOI:10.1186/s13017-020-00320-5
9. Balaphas A, Gkoufa K, Meyer J, et al. COVID-19 can mimic acute cholecystitis and is associated with the presence of viral RNA in the gallbladder wall. *J Hepatol.* 2020;73(6):1566-8. DOI:10.1016/j.jhep.2020.08.020
10. Abaleka F, Nigussie B, Bedanie G, et al. Acute Acalculous Cholecystitis Due to COVID-19, an Unusual Presentation. *Cureus.* 2021;13(6):e15431. DOI:10.7759/cureus.15431
11. Lei Y, Zhang J, Schiavon, C et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circ Res.* 2021;128(9):1323-6. DOI:10.1161/circresaha.121.318902
12. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, et al. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol.* 2020;16(7):e9610. DOI:10.15252/msb.20209610
13. Ali M, Spinler S. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31(3):143-60. DOI:10.1016/j.tcm.2020.12.004
14. Tana M, Tana C, Cocco G, et al. Acute acalculous cholecystitis and cardiovascular disease: a land of confusion. *J Ultrasound.* 2015;18(4):317-20. DOI:10.1007/s40477-015-0176-z
15. Gallagher T, Buchmeier M. Coronavirus Spike Proteins in Viral Entry and Pathogenesis. *Virology.* 2001;279(2):371-4. DOI:10.1006/viro.2000.0757

Статья поступила в редакцию /
The article received: 18.04.2022



Эозинофильная хроническая обструктивная болезнь легких

Э.Х. Анаев✉

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

Аннотация

За последние десятилетия хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) стала важнейшей проблемой общественного здравоохранения в связи с ростом заболеваемости и смертности. ХОБЛ характеризуется ограничением скорости воздушного потока из-за воспаления бронхиального дерева и ремоделирования мелких дыхательных путей. У 20–40% пациентов с ХОБЛ наблюдается эозинофильное воспаление дыхательных путей, как и при бронхиальной астме. Недавно показано, что эозинофильная ХОБЛ является отдельным заболеванием и связана с более выраженным ремоделированием дыхательных путей. Хотя роль эозинофилов в патогенезе ХОБЛ полностью не выяснена, уровень эозинофилов может использоваться при прогнозе и назначении кортикостероидов, причем их эффективность выше при эозинофилии. В настоящее время моноклональные антитела, направленные против интерлейкина-5, 4 и 13 или их рецепторов, проходят апробацию при Т2-эндотипе ХОБЛ. Данный обзор посвящен механизмам эозинофилии при ХОБЛ, использованию эозинофилов крови и мокроты в качестве биомаркера, а также целесообразности применения моноклональных антител при лечении эозинофильной ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, эозинофил, воспаление, биомаркер, лечение, кортикостероиды, обзор
Для цитирования: Анаев Э.Х. Эозинофильная хроническая обструктивная болезнь легких. Терапевтический архив. 2023;95(8):696–700. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202316

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease: A review

Eldar Kh. Anaev✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Over the past decades, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has become a major public health problem due to increasing morbidity and mortality. COPD is characterized by airflow limitation due to inflammation of the bronchial tree and remodeling of the small airways. In 20–40% of patients with COPD, eosinophilic inflammation of the airways is observed, as in bronchial asthma. Eosinophilic COPD has recently been shown to be a distinct disease and is associated with more pronounced airway remodeling. Although the role of eosinophils in the pathogenesis of COPD is not fully understood, the level of eosinophils can be used in the prognosis and administration of corticosteroids, and their effectiveness is higher in eosinophilia. Currently, monoclonal antibodies directed against interleukins (IL-5, IL-4 and IL-13) or their receptors are being tested in the T2 endotype of COPD. This review focuses on the mechanisms of eosinophilia in COPD, the use of blood and sputum eosinophils as a biomarker, and the advisability of using monoclonal antibodies in the treatment of eosinophilic COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, eosinophil, inflammation, biomarker, treatment, corticosteroids, review

For citation: Anaev EK. Eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease: A review. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(8):696–700. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202316

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных заболеваний и ведущей причиной дыхательной недостаточности, инвалидизации и смертности во всем мире. ХОБЛ характеризуется прогрессирующей и частично необратимой обструкцией бронхов из-за стойких структурных изменений с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей и паренхимы легких [1, 2]. Обструкция дыхательных путей является результатом хронического воспаления с воспалительной инфильтрацией и отеком слизистой бронхов, спазма гладкой мускулатуры бронхов, перибронхиального фиброза, разрушения легочной паренхимы, потери эластичности легких и скопления секрета в просвете бронхов [3]. Общепринято, что бронхиальная астма (БА) опосредуется эозинофильным воспалением, которое включает аллергическую сенсibilизацию и Th2-опосредованный иммунный ответ дыхательных путей, а ХОБЛ считается в основном Th1-опосредован-

ным воспалительным процессом с преобладанием нейтрофилов и увеличением альвеолярных макрофагов и CD8+ Т-лимфоцитов [4, 5].

Анализ индуцированной мокроты позволил изучить фенотипы воспаления дыхательных путей при БА и ХОБЛ. Ранее эозинофильное воспаление связывали с БА, а также использовали при дифференциальной диагностике БА и ХОБЛ [6]. Эозинофильное воспаление наблюдается у 19–67% пациентов с ХОБЛ [7]. Это указывает на наличие Т2-эндотипа воспаления при ХОБЛ и БА [6, 8]. Однако в этих исследованиях не учитывалось лечение глюкокортикостероидами (ГКС), которое могло влиять на число эозинофилов у больных ХОБЛ.

Первые исследования с использованием индуцированной мокроты выявили эозинофильное воспаление лишь у 50% пациентов с БА. Позже показано, что эозинофильное воспаление обнаруживается у 83,8% больных БА [9]. Аналогичные исследования следует проводить при эози-

Информация об авторе / Information about the author

✉ Анаев Эльдар Хусеевич – д-р мед. наук, проф. каф. пульмонологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(910)434-76-92; e-mail: el_anaev@hotmail.com; ORCID: 0000-0003-3672-9242

✉ Eldar Kh. Anaev. E-mail: el_anaev@hotmail.com; ORCID: 0000-0003-3672-9242

нофильной ХОБЛ. Увеличение количества эозинофилов в мокроте во время обострения ХОБЛ и повышение содержания эозинофилов в мокроте или крови при стабильной ХОБЛ может быть полезным предиктором ответа на ингаляционные ГКС (ИГКС) и использование системных ГКС (СГКС) при обострениях ХОБЛ [10].

В обзоре кратко суммируется эозинофильный фенотип ХОБЛ, потенциальная роль уровня эозинофилов крови и мокроты в качестве биомаркера, а также целесообразность применения таргетных препаратов при Т2-эндотипе ХОБЛ.

Определение «эозинофильная ХОБЛ»

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эозинофильная ХОБЛ представляет собой отдельный фенотип заболевания с характерными клиническими особенностями и ответом на лечение ГКС [7, 11]. Однако общепринятого определения эозинофильной ХОБЛ нет, поскольку разные исследователи использовали различные критерии и подсчет эозинофилов. Таким образом, нет единого мнения о том, является ли «эозинофильная ХОБЛ» комбинацией особого фенотипа БА у пациента с курением в анамнезе и фиксированной обструкцией дыхательных путей или истинным фенотипом ХОБЛ с астматическим иммунологическим профилем. Действительно, наличие эозинофильного воспаления в этой группе ХОБЛ предполагает сходство с БА, а эозинофильная ХОБЛ ранее считалась составной частью «перекрестного синдрома БА–ХОБЛ» (АСОС) [5, 12].

При сравнении пациентов с эозинофильной ХОБЛ (содержание эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мкл или эозинофилов в мокроте $\geq 3\%$) без БА в анамнезе и больных ХОБЛ с БА в детском возрасте обнаружено, что пациенты с ХОБЛ и БА в анамнезе были моложе, имели больше аллергических симптомов и высокую частоту обострений, хотя в 46% случаев содержание эозинофилов в мокроте было $\geq 3\%$, и у 36% из них эозинофилов крови было ≥ 300 клеток/мкл. Более того, медиана количества эозинофилов ниже в группе ХОБЛ с БА в анамнезе, чем в группе ХОБЛ без БА (220 клеток/мкл против 420 клеток/мкл; $p=0,001$). Следовательно, различная природа воспаления дыхательных путей поддерживает суждение о том, что эозинофильная ХОБЛ и ХОБЛ с БА в анамнезе являются двумя отдельными заболеваниями, и их не следует объединять в группу АСОС [12, 13].

Механизмы эозинофилий

Эозинофилы образуются в костном мозге из клеток-предшественников CD34+. Дифференциации гемопоэтических стволовых клеток в зрелые эозинофилы способствуют интерлейкин (ИЛ)-5 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. После созревания в костном мозге эозинофилы попадают в кровоток под влиянием ИЛ-5, где циркулируют 8–18 ч, после чего переходят в различные ткани, включая легкие [14]. Привлечение эозинофилов в дыхательные пути опосредуется Т-клетками, продуцирующими Th2-цитокины, которые секретируют ИЛ-5 и специфические хемоаттрактанты [4, 15]. Кроме того, локально генерируемые ИЛ-4 и 13 повышают адгезию эозинофилов к эндотелиальным клеткам [16].

Эозинофилы содержат ацидофильные цитоплазматические гранулы, включающие различные цитокины, хемокины, факторы роста и специфические основные белки, которые обладают высокой токсичностью для клеток бронхиального эпителия, поддерживают воспаление и повреждение тканей [4, 17]. Экспрессия различных поверхностных маркеров на эозинофилах в тканях предполагает,

что существуют фенотипы эозинофилов с различной регуляторной функцией [15]. У здоровых людей эозинофилы не обнаруживаются в дыхательных путях, и их присутствие свидетельствует о наличии аномальной воспалительной реакции [18].

Эозинофилия при ХОБЛ

Определение эозинофилии периферической крови в литературе часто меняется, но с появлением таргетной терапии становится более конкретным. Ранее за легкую эозинофилию было принято абсолютное количество эозинофилов 500–999 клеток/мкл, за умеренную – 1000–1499 клеток/мкл, тяжелую – >1500 клеток/мкл [19]. Недавно ряд авторов предложили принимать за легкую эозинофилию содержание 351–500 клеток/мкл. В клинические исследования по ХОБЛ включены пациенты с уровнем эозинофилов $>2\%$, или 150 клеток/мкл, хотя эти значения находятся в пределах нормы. При анализе более 3000 больных ХОБЛ с обострениями в анамнезе у 66% из них исходно количество эозинофилов было 2% [10].

Определение «эозинофилии» у пациентов с ХОБЛ при содержании эозинофилов в пределах нормальных значений противоречит данным исследований при БА, при которых эозинофилия четко разграничена [20]. Это можно объяснить практическими аспектами проведения клинических испытаний препаратов, влияющих на количество эозинофилов. Количество эозинофилов значимо колеблется у человека в течение суток. Также уровень эозинофилов может снижаться при бактериальной инфекции или приеме ГКС [21]. И наоборот, у 25% пациентов, получавших антибиотики и не имевших признаков гиперчувствительности, эозинофилия крови превышала 500 клеток/мкл [22].

Эозинофилия как маркер исходов ХОБЛ

У части пациентов с ХОБЛ в мокроте обнаруживается более 3% эозинофилов [16]. В бронхобиоптатах и образцах мокроты, взятых во время обострения ХОБЛ, также обнаружено повышенное содержание эозинофилов [23]. При стабильной ХОБЛ уровень эозинофилов крови можно использовать для прогнозирования риска смертности и обострений, а количество эозинофилов в начале обострения может помочь выявлению пациентов с риском худших исходов и прогнозированию повторной госпитализации, продолжительности госпитализации, ответа на ИГКС и смертности [24].

В ряде исследований показано, что эозинофилия связана с более неблагоприятными исходами при ХОБЛ. Используя определение эозинофилии крови при ХОБЛ ($>2\%$, или 200 клеток/мкл) при анализе 479 больных, госпитализированных с тяжелым обострением ХОБЛ, эозинофилию выявили у 36% [25, 26]. Наоборот, в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) 243 госпитализированных пациентов с ХОБЛ у 25% с исходной эозинофилией после лечения СГКС продолжительность пребывания в стационаре была короче, чем у больных с неэозинофильными обострениями [24].

Датское когортное исследование 2600 пациентов с ХОБЛ показало, что количество эозинофилов >343 клеток/мкл связано с более высокой частотой обострений по сравнению с более низким уровнем эозинофилов у больных, наблюдающихся в течение 3 лет [27]. Однако в когортном исследовании с участием амбулаторных пациентов с эозинофилией >300 клеток/мкл не выявлено различий в частоте обострений, а у больных с эозинофилией выживаемость в течение 6-летнего наблюдения была выше [28].

При исследовании 2400 курильщиков и экс-курильщиков с ХОБЛ не обнаружено связи эозинофилии крови (>200 клеток/мкл) с риском обострений, хотя наблюдалась слабая корреляция между эозинофилией мокроты и исходами ХОБЛ [29]. В исследовании 458 пациентов с ХОБЛ и курением в анамнезе не выявлено корреляции между уровнем эозинофилов $>2\%$ и частотой обострений [2]. Это противоречит исследованиям, в которых выявлена связь эозинофилии с худшими исходами, включая тяжелые обострения у больных эозинофильной БА с резистентностью к ГКС [19].

Эозинофилы как маркер ответа на лечение ГКС

Уровень эозинофилов крови является важным биомаркером ответа на ИГКС при ХОБЛ. Повышение эозинофилов является предиктором ответа на терапию ИГКС у пациентов со стабильной ХОБЛ [10, 27]. Лечение ИГКС или комбинацией с β -агонистами длительного действия (ДДБА) значительно снижает частоту обострений у больных с уровнем эозинофилов крови $\geq 2\%$ по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) [10] и тиотропием ($p = 0,006$) [30].

Два двойных слепых РКИ сравнивали вилантерол 25 мкг и его комбинацию с флутиказона фураолатом – ФФ (50, 100 или 200 мкг) у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ с ≥ 1 обострением в предыдущем году. Ретроспективный анализ показал, что у больных с исходным уровнем эозинофилов $\geq 2\%$ комбинация вилантерола с ФФ значительно снижала частоту обострений на 29% по сравнению с монотерапией вилантеролом (в среднем 0,91 обострения против 1,28 обострения на пациента в год; $p < 0,0001$) и 10% (0,79 против 0,89; $p = 0,28$) у пациентов с числом эозинофилов $< 2\%$. Улучшение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и повышенный риск пневмонии при применении ФФ и вилантерола по сравнению с монотерапией вилантеролом не связаны с количеством эозинофилов [10].

В других исследованиях показано, что пациенты с низким уровнем эозинофилов хуже отвечают на лечение ИГКС. При анализе исследования INSPIRE, в котором сравнивали комбинацию ИГКС/ДДБА с тиотропием – антихолинэргическим препаратом длительного действия (ДДАХ), обнаружено значимое снижение частоты обострений у больных ХОБЛ с уровнем эозинофилов $> 2\%$ на момент включения в исследование ($p = 0,006$), но не в группе $< 2\%$ ($p = 0,186$) [31]. Аналогичные результаты получены в исследовании TRISTAN при сравнении ИГКС/ДДБА с плацебо.

В исследовании ISOLDE улучшение функции легких было в группе пациентов с уровнем эозинофилов > 200 клеток/мкл, получавших ИГКС [27]. Частота обострений была ниже у больных с уровнем эозинофилов < 200 клеток/мкл и получавших ИГКС. Кроме того, в исследовании IMPACT тройная комбинация (ИГКС, ДДБА, ДДАХ) сравнивалась с двойными (ИГКС/ДДБА или ДДБА/ДДАХ) у 10 333 пациентов с ХОБЛ, в 43% случаев эозинофилов было < 150 клеток/мкл. У больных с высоким содержанием эозинофилов в крови тройная комбинация значительно снижала частоту обострений, что свидетельствует о хорошем ответе на ИГКС [32].

Ретроспективный анализ исследования WISDOM показал, что пациенты с высоким уровнем эозинофилов в крови более чувствительны к отмене ИГКС из тройной комбинации, у них чаще возникали обострения. Авторы предложили порог $> 4\%$, или > 300 клеток/мкл, для выявления пациентов, у которых отмена ИГКС может привести к обострениям ХОБЛ [33]. Анализ исследования SUNSET

также продемонстрировал, что пациенты с эозинофилией > 300 клеток/мкл имели повышенный риск обострений при отмене ИГКС [34].

С учетом этого проведено несколько метаанализов для оценки роли ИГКС у больных ХОБЛ с различными пороговыми уровнями эозинофилов. Показано, что ИГКС не играют существенной роли в снижении частоты обострений у пациентов с числом эозинофилов < 150 клеток/мкл и эффективны у пациентов с повышением числа эозинофилов [35, 36]. Авторы предложили начинать лечение ИГКС при уровне эозинофилов > 300 клеток/мкл.

В настоящее время нет доказанных данных, что эозинофилия коррелирует с риском развития пневмонии у пациентов, получающих ИГКС. Ретроспективный анализ 10 РКИ с использованием ИГКС при ХОБЛ не обнаружил повышения частоты пневмоний при приеме ИГКС у больных с низким уровнем эозинофилов, а объединенные данные не выявили риска развития пневмоний на фоне приема ИГКС [37].

Эозинофилы и ответ на лечение при обострении ХОБЛ

Терапия ИГКС показана для профилактики обострений у пациентов с количеством эозинофилов в крови > 300 клеток/мкл, но не < 100 клеток/мкл [38]. Это пороговое значение может варьировать в зависимости от статуса курения, частоты и типа обострений [39].

Метаанализ 3 РКИ оценивал эффективность СГКС при обострениях ХОБЛ по уровню эозинофилов крови. Первичным критерием оценки стала частота неэффективного лечения, включающая повторное лечение, госпитализацию или смерть в течение 90 дней после рандомизации. Пациенты с ХОБЛ разделены в группы на основании лечения (преднизолон или не-преднизолон) и уровня эозинофилов в крови ($< 2\%$ или $\geq 2\%$). Частота неудачного лечения составила 66% у больных с уровнем эозинофилов $\geq 2\%$ и не получавших преднизолон и 11% у получавших. В обеих группах с уровнем эозинофилов крови $< 2\%$ не наблюдалось значимых различий. Таким образом, назначение ГКС на основании уровня эозинофилов крови является важным фактором лечения ХОБЛ [40].

В исследовании CORTICO-COP оценивалась возможность снижения дозы СГКС с помощью алгоритма, основанного на ежедневном подсчете эозинофилов крови в день госпитализации и каждое утро в течение 5 дней. Всего 318 пациентов рандомизированы на 2 группы: первая группа получала СГКС на основании ежедневного подсчета эозинофилов крови (37,5 мг преднизолона в дни, когда эозинофилов было ≥ 300 клеток/мкл, и лечение прекращалось при уровне < 300 клеток/мкл), вторая группа получала стандартное лечение (37,5 мг преднизолона ежедневно в течение 4 дней). В первой группе удалось сократить продолжительность лечения ГКС в среднем с 5 до 2 дней [41].

МАТ при лечении эозинофильной ХОБЛ

Как известно, ИЛ-5 способствует дифференцировке гемопоэтических стволовых клеток в зрелые эозинофилы [14]. Эозинофилия крови или мокроты при Т2-эндотипе БА и ХОБЛ является показанием для таргетной анти-ИЛ-5 терапии. Опыт применения анти-ИЛ-5 терапии при тяжелой эозинофильной БА показал эффективность в резком уменьшении уровня эозинофилов крови и мокроты. Причем эффективность препаратов анти-ИЛ-5 тесно коррелирует со степенью эозинофилии [42, 43]. В настоящее время в РФ одобрено 3 препарата анти-ИЛ-5 для лечения БА –

меполизумаб, бенрализумаб и реслизумаб, первые два из них проходят клинические испытания у пациентов с ХОБЛ.

Меполизумаб (гуманизированное моноклональное антитело – МАТ против ИЛ-5) снижает количество эозинофилов крови на 78%, в костном мозге и легких – на 50–55% после 4 нед лечения. Меполизумаб показан пациентам с тяжелой эозинофильной БА и числом эозинофилов >150 клеток/мкл в начале лечения или >300 клеток/мкл в течение последних 12 мес. Очевидно, что этот уровень эозинофилии наблюдается у большей части больных ХОБЛ [14].

Бенрализумаб (гуманизированное МАТ, направленное против α -рецептора ИЛ-5) не только блокирует действие ИЛ-5, но и приводит к уменьшению эозинофилии тканей за счет механизмов клеточной цитотоксичности [43]. Бенрализумаб истощает более 90% эозинофилов тканей и крови в течение 4 нед, показан пациентам с тяжелой эозинофильной БА с уровнем эозинофилов >300 клеток/мкл в течение 6 нед лечения.

Первые крупные исследования по применению меполизумаба при ХОБЛ были обнадеживающими. Результаты 2 исследований III фазы (METREX и METREO) продемонстрировали уменьшение частоты обострений эозинофильной ХОБЛ при лечении меполизумабом. В исследовании METREX у 462 пациентов с эозинофильным фенотипом (>150 клеток/мкл при скрининге или >300 клеток/мкл в предыдущем году), получавших 100 мг меполизумаба, наблюдалась более низкая частота обострений в год по сравнению с плацебо (1,40 против 1,71; $p=0,04$). Однако в 52-недельном исследовании METREO с участием 674 больных средняя частота обострений в год существенно не различалась между группами, получавшими 100 или 300 мг меполизумаба или плацебо (1,19; 1,27 и 1,49 в год соответственно). Тем не менее меполизумаб уменьшал частоту обострений у пациентов с более высоким уровнем эозинофилов крови при скрининге, а профиль безопасности меполизумаба не отличался от плацебо [44].

В настоящее время проведено 2 РКИ по оценке эффективности и безопасности бенрализумаба у больных ХОБЛ с уровнем эозинофилов крови >220 клеток/мкл и среднетяжелыми/тяжелыми обострениями в анамнезе [8, 45]. В исследовании GALATHEA и TERRANOVA включены более 2000 пациентов с ХОБЛ, бенрализумаб добавлен к стандартной терапии двойными или тройными комбинированными препаратами. Выявлено, что у больных с исходным повышенным уровнем эозинофилов в крови, с ≥ 3 обострениями в предыдущем году и получавших тройную ингаляционную терапию эффективна терапия бенрализумабом 100 мг каждые 8 нед по сравнению с плацебо (ОР 0,70; 95% доверительный интервал 0,56–0,88). Бенрализумаб снижал частоту тяжелых обострений, требующих госпитализаций, у пациентов с уровнем эозинофилов >220 клеток/мкл [46]. В ближайшее время ожидаются результаты РКИ АВРА эффективности монотерапии бенрализумабом или его комбинации с преднизолоном у пациентов с обострением эозинофильной ХОБЛ.

ИЛ-13 играет важную роль в патофизиологии БА, вместе с ИЛ-4 индуцирует продукцию иммуноглобулина Е и

генерацию С-С хемокинов, которые привлекают эозинофилы в очаг воспаления. Рецепторы для ИЛ-4 и 13 имеют одну и ту же α -цепь, поэтому антитела, направленные против любого цитокина, будут воздействовать на α -цепи рецептора ИЛ-4 и 13. Дупилумаб показал хорошую эффективность при лечении тяжелой стероидозависимой эозинофильной и неэозинофильной БА, а также хронического риносинусита с полипозом носа и тяжелого атопического дерматита [47].

В настоящее время проводятся исследования BOREAS и NOTUS по оценке эффективности и безопасности дупилумаба и клиническое исследование лебрикизумаба (анти-ИЛ-13) у больных эозинофильной ХОБЛ. Продолжается исследование COURSE по оценке эффективности тезепелумаба (МАТ против тимусного стромального лимфопоэтина) у пациентов с ХОБЛ, получающих поддерживающую терапию тройной комбинацией и имевших 2 или более обострения за последний год.

Заключение

Эозинофилы имеют важное значение при ХОБЛ, и, несмотря на то что их патогенетическая роль еще полностью не выяснена, многие исследования подтверждают, что уровень эозинофилов может использоваться в выборе тактики лечения. Ретроспективные исследования показали потенциальную роль эозинофилов крови в возникновении обострений, а также прогнозировании эффективности ГКС при лечении ХОБЛ, причем их эффективность усиливается с повышением содержания эозинофилов. Для выяснения роли эозинофилов в прогнозировании пользы ИГКС при ХОБЛ необходимо проведение проспективных исследований с распределением пациентов по группам в соответствии с уровнем эозинофилов крови.

Биологическая терапия против цитокинов или рецепторов, участвующих в эозинофильном воспалении, обеспечивает значительное улучшение состояния при БА, но имеет ограниченный терапевтический эффект у больных ХОБЛ. Проспективные исследования позволят выяснить роль эозинофилов в патогенезе ХОБЛ, подбирать правильную таргетную терапию для конкретного пациента и оценить эффективность антиэозинофильной терапии.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
ГКС – глюкокортикостероиды
ДДАХ – антихолинергический препарат длительного действия
ДДБА – β -агонист длительного действия
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
ИЛ – интерлейкин

МАТ – моноклональное антитело
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
СГКС – системные глюкокортикостероиды
ФФ – флутиказона фураат
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ferrera MC, Labaki WW, Han MK. Advances in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annu Rev Med*. 2021;72:119-34. DOI:10.1146/annurev-med-080919-112707
- Zysman M, Deslee G, Caillaud D, et al. Relationship between blood eosinophils, clinical characteristics, and mortality in patients with COPD. *Int J Chronic Obstruct Pulm Dis*. 2017;12:1819-24. DOI:10.2147/COPD.S129787
- Kim V, Rogers TJ, Criner GJ. New concepts in the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:478-85. DOI:10.1513/pats.200802-014ET
- George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2016;71(1):34-51. DOI:10.1177/2040622315609251
- Albertson TE, Chenoweth JA, Pearson SJ, Murin S. The pharmacological management of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS). *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(2):213-31. DOI:10.1080/14656566.2019.1701656
- Kucik V, Lovre V, Dragisic D, Ustamujic A. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – differences and similarities. *Mater Sociomed*. 2012;24(2):100-5. DOI:10.5455/msm.2012.24.100-105
- Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(3):193-8. DOI:10.1136/thx.2004.032516
- David B, Bafadhel M, Koenderman L, De Soya A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax*. 2021;76(2):188-95. DOI:10.1136/thoraxjnl-2020-215167
- Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M, et al. Eosinophilic and noneosinophilic asthma: an expert consensus framework to characterise phenotypes in a global real-life severe asthma cohort. *Chest*. 2021;160(3):814-30. DOI:10.1016/j.chest.2021.04.013
- Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):435-42. DOI:10.1016/S2213-2600(15)00106-X
- Weissler JC, Adams TN. Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung*. 2021;199:589-95. DOI:10.1007/s00408-021-00492-0
- Barrecheurens M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(1):74-9. DOI:10.1097/MCP.0000000000000118
- Bateman ED, Reddel HK, van Zyl-Smit RN, Agusti A. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? *Lancet Respir Med*. 2015;3(9):719-28. DOI:10.1016/S2213-2600(15)00254-4
- Varricchi G, Bagnasco D, Borriello F, et al. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;6(2):186-200. DOI:10.1097/ACI.0000000000000251
- Smit JJ, Lukacs NW. A closer look at chemokines and their role in asthmatic responses. *Eur J Pharmacol*. 2006;533(1-3):277-88. DOI:10.1016/j.ejphar.2005.12.064
- Saha S, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2006;1(1):39-47. DOI:10.2147/copd.2006.1.1.39
- Davoine F, Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. *Front Immunol*. 2014;5:570. DOI:10.3389/fimmu.2014.00570
- Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*. 2019;74(7):1249-56. DOI:10.1111/all.13760
- Weissler JC. Eosinophilic lung disease. *Am J Med Sci*. 2017;354(4):339-49. DOI:10.1016/j.amjms.2017.03.020
- Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651-9. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60988-X
- Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):39-44. DOI:10.1016/j.jaci.2010.04.011
- Blumenthal KG, Youngster I, Rabideau DJ, et al. Peripheral blood eosinophilia and hypersensitivity reactions among patients receiving outpatient parenteral antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1288-94.e1. DOI:10.1016/j.jaci.2015.04.005
- Narendra DK, Hanania NA. Targeting IL-5 in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2019;14:1045-51. DOI:10.2147/COPD.S155306
- Bafadhel M, Pavord ID, Russell REK. Eosinophils in COPD: just another biomarker? *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):747-59. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30217-5
- Bélanger M, Couillard S, Courteau J, et al. Eosinophil counts in first COPD hospitalizations: a comparison of health service utilization. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2018;13:3045-54. DOI:10.2147/COPD.S170743
- Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, et al. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen general population study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(9):965-74. DOI:10.1164/rccm.201509-1869OC
- Barnes NC, Sharma R, Lettis S, Calverley PMA. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1374-82. DOI:10.1183/13993003.01370-2015
- Shin SH, Park HY, Kang D, et al. Serial blood eosinophils and clinical outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2018;19(1):134. DOI:10.1186/s12931-018-0840-x
- Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):956-67. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30432-0
- Schleich F, Brusselle G, Louis R, et al. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*. 2014;108(12):1723-32. DOI:10.1016/j.rmed.2014.10.007
- Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/longacting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2016;71(2):118-25. DOI:10.1136/thoraxjnl-2015-207021
- Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1671-80. DOI:10.1056/NEJMoa1713901
- Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):390-8. DOI:10.1016/S2213-2600(16)00100-4
- Chalmers JD, Laska IF, Franssen FME, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2000351. DOI:10.1183/13993003.00351-2020
- Harries TH, Rowland V, Corrigan CJ, et al. Blood eosinophil count, a marker of inhaled corticosteroid effectiveness in preventing COPD exacerbations in post-hoc RCT and observational studies: systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2020;21(1):3. DOI:10.1186/s12931-019-1268-7
- Liu T, Xiang ZJ, Hou XM, et al. Blood eosinophil count-guided corticosteroid therapy and as a prognostic biomarker of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2021;76(2):20406223211028768. DOI:10.1177/20406223211028768
- Pavord I, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):731-41. DOI:10.1016/S2213-2600(16)30148-5
- Stolz D, Miravittles M. The right treatment for the right patient with COPD: lessons from the IMPACT trial. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000881. DOI:10.1183/13993003.00881-2020
- Brusselle G, Pavord ID, Landis S, et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir Med*. 2018;138:21-31. DOI:10.1016/j.rmed.2018.03.016
- Bafadhel M, Davies L, Calverley PM, et al. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. *Eur Respir J*. 2014;44(3):789-91. DOI:10.1183/09031936.00062614
- Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J, et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):699-709. DOI:10.1016/S2213-2600(19)30176-6
- Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):549-56. DOI:10.1016/S2213-2600(16)30031-5
- Lavolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1086-96.e5. DOI:10.1016/j.jaci.2013.05.020
- Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1613-29. DOI:10.1056/NEJMoa1708208
- Criner GJ, Celli BR, Singh D, et al. Predicting response to benralizumab in chronic obstructive pulmonary disease: analyses of GALATHEA and TERRANOVA studies. *Lancet Respir Med*. 2020;8:158-70. DOI:10.1016/S2213-2600(19)30338-8
- Donovan T, Milan SJ, Wang R, et al. Anti-IL-5 therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12:CD013432. DOI:10.1002/14651858.CD013432.pub2
- Wenzel SE. Emergence of biomolecular pathways to define novel asthma phenotypes. Type-2 immunity and beyond. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;55(1):1-4. DOI:10.1165/rcmb.2016-0141PS



Статья поступила в редакцию / The article received: 11.08.2022

Перспективы обогащения продуктов пищевыми волокнами для лечения и профилактики болезней органов пищеварения

В.И. Пилипенко, И.Б. Перова, А.А. Кочеткова, В.А. Исаков✉

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

Аннотация

Эпидемиологическими исследованиями доказана связь высокого потребления пищевых волокон и снижения риска многих заболеваний. В клинических испытаниях выявлена возможность функциональной регуляции кишки и кишечного микробиома пищевыми волокнами, что может быть значимым при определенных заболеваниях органов пищеварения. В данном обзоре представлена информация по связи физико-химических свойств и функциональных характеристик пищевых волокон, обсуждаются доказательства эффективности их применения в терапии заболеваний органов пищеварения, а также необходимость обогащения пищевых продуктов пищевыми волокнами.

Ключевые слова: пищевые волокна, здоровый рацион, эффективность пищевых волокон, обогащенные продукты

Для цитирования: Пилипенко В.И., Перова И.Б., Кочеткова А.А., Исаков В.А. Перспективы обогащения продуктов пищевыми волокнами для лечения и профилактики болезней органов пищеварения. Терапевтический архив. 2023;95(8):701–705.

DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202328

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Prospects of dietary fibers food fortification for the treatment and prevention of gastrointestinal diseases: A review

Vladimir I. Pilipenko, Irina B. Perova, Alla A. Kochetkova, Vasily A. Isakov✉

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

Abstract

Epidemiological studies have proven the connection between high consumption of dietary fiber and a reduction in the risk of many diseases. In clinical trials, the possibility of functional regulation of the intestine and intestinal microbiome by dietary fibers has been revealed, which may be significant in certain diseases of the digestive system. This review provides information on the relationship between the physico-chemical properties and functional characteristics of dietary fibers, discusses evidence of the effectiveness of their use in the treatment of diseases of the digestive system, discusses the need to enrich food with dietary fibers.

Keywords: dietary fiber, healthy diet, the effectiveness of dietary fiber, enriched food

For citation: Pilipenko VI, Perova IB, Kochetkova AA, Isakov VA. Prospects of dietary fibers food fortification for the treatment and prevention of gastrointestinal diseases: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(8):701–705. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202328

Введение

Интерес к пищевым волокнам (ПВ) обеспечен растущим объемом доказательств их положительного влияния на здоровье. В 2015 г. выполнен метаанализ эпидемиологических исследований значимости ПВ в профилактике различных заболеваний: установлено, что поступление каждых дополнительных 7 г в день ПВ обеспечивало статистически достоверное снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний, колоректального рака. В 2019 г. эти результаты подтверждены другим метаанализом 185 эпидемиологических исследований (135 млн человеко-лет), где максимальное снижение рисков установлено при потреблении ПВ в диапазоне 25–29 г/сут [1]. На основании этой хорошо доказанной взаимосвязи величин потребления ПВ

и здоровья в большинстве стран рекомендованы нормы потребления ПВ 25–35 г/сут, однако среднее потребление ПВ населением во всем мире пока остается низким (существенно меньше 20 г/сут) [2].

Помимо возможностей профилактики ПВ обладают значимым терапевтическим потенциалом, особенно в отношении заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Национальные и международные клинические рекомендации допускают использование ПВ в лечении синдрома раздраженного кишечника, воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), дивертикулярной болезни и при запоре [3]. Потенциал ПВ как терапевтического агента при лечении заболеваний ЖКТ обусловлен их влиянием на расщепление и абсорбцию нутриентов, улучшением гли-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Исаков Василий Андреевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием гастроэнтерологии и гепатологии. Тел.: +7(916)659-40-05; e-mail: vasily.isakov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4417-8076

Пилипенко Владимир Иванович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гастроэнтерологии и гепатологии. ORCID: 0000-0001-5632-1880

Перова Ирина Борисовна – канд. фарм. наук, ст. науч. сотр. лаб. метаболомного и протеомного анализа. ORCID: 0000-0001-5975-1376

Кочеткова Алла Алексеевна – чл.-кор. РАН, д-р техн. наук, проф., зав. лаб. пищевых биотехнологий и специализированных продуктов. ORCID: 0000-0001-9821-192X

✉Vasily A. Isakov. E-mail: vasily.isakov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4417-8076

Vladimir I. Pilipenko. ORCID: 0000-0001-5632-1880

Irina B. Perova. ORCID: 0000-0001-5975-1376

Alla A. Kochetkova. ORCID: 0000-0001-9821-192X

кемического и липидемического ответа, регуляцией уровня холестерина в крови за счет торможения реабсорбции желчных кислот, изменением скорости кишечного транзита, увеличением объема и изменением pH кишечного содержимого, усилением барьерной функции кишечной стенки, а также динамикой состава и метаболической активности микробиома [3]. Различия физико-химических характеристик ПВ (например, растворимости, вязкости и ферментируемости) определяют особенности их терапевтического потенциала в различных отделах ЖКТ.

Повышая вязкость кишечного содержимого, ПВ способны замедлять усвоение нутриентов, что может оказаться полезным в отношении ограничения поступления избыточной энергии, но, с другой стороны, может сопровождаться снижением биодоступности витаминов, минералов и фитонутриентов [4]. В клинических исследованиях ранее установлено, что включение вязких ПВ (пектинов) в жидкую пищу приводит к задержке опорожнения желудка, а псиллиум на скорость опорожнения не влияет [5]. С помощью сцинтиграфии доказано, что употребление отрубей грубого помола с рисом сказывается на скорости опорожнения желудка, а высокоизмельченные отруби такого эффекта на оказывали [6]. Потребление пищи, богатой ПВ, способствует сокращению времени кишечного транзита из-за стимуляции моторики увеличенным объемом кишечного содержимого, причем данный эффект является дозозависимым: снижение около 0,78 ч на каждый 1 г/сут ПВ пшеницы [7]. Наиболее эффективны в отношении увеличения объема кишечного содержимого неферментируемые ПВ с хорошей способностью связывать воду, которые могут снижать повреждающий потенциал содержимого в просвете кишки (например, вторичных желчных кислот) в отношении слизистой оболочки [8]. Добавление в пищу псиллиума формирует вязкоэластичное содержимое в кишке, уменьшает плотность каловых масс и увеличивает их объем, что облегчает перемещение по кишечнику [9]. При диарее эти же свойства псиллиума повышают плотность жидкого стула и замедляют время кишечного транзита [10]. Обогащение рациона ферментируемыми ПВ способствует повышению уровня короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), которые способствуют устранению повреждений слизистой оболочки кишки и оказывают местное противовоспалительное действие: способствуют правильной дифференцировке В-клеток, восстанавливают синтез иммуноглобулина А на фоне бесшлаковой диеты, позволяют макрофагам и дендритным клеткам поддерживать дифференцировку противовоспалительных T^{regs} и ИЛ-10-продуцирующих Т-клеток через ингибирование гистонацетилазы, снижают продукцию провоспалительных интерлейкина (ИЛ)-17 и ИЛ-22 γδТ-клетками, подавляют продукцию провоспалительных медиаторов NO, ИЛ-6 и ИЛ-12 кишечными макрофагами, уменьшают инфильтрацию эозинофилов в эпителии [11, 12]. Применение бесшлаковых рационов сопровождается нарушением секреции глюкагоноподобного пептида-1 и 2, которые синергически способствуют восстановлению целостности кишечного эпителия и его физиологической проницаемости, а также ростом популяции *Bacteroides thetaiotaomicron* и *Akkermansia muciniphila*, которые разрушают муцин и истончают слой кишечной слизи [13, 14]. ПВ как основной компонент содержимого, поступающего в слепую кишку, играют значимую роль в обеспечении видового разнообразия и количественных соотношений бактерий, населяющих кишечник, из-за различий отдельных микроорганизмов по наличию ферментов для расщепления полисахаридных связей. Влияние большинства ПВ на рост микроорганизмов видоспецифично и носит дозозависимый характер [15, 16].

Эффективность ПВ при заболеваниях ЖКТ

Учет особенностей физико-химических характеристик конкретного ПВ, его физиологических эффектов и возможных проблем с толерантностью является основополагающим для реализации клинических эффектов ПВ. Эффективность ПВ при синдроме раздраженного кишечника, дивертикулярной болезни и функциональных запорах общеизвестна и хорошо раскрыта в большом числе рандомизированных клинических исследований [17–25], однако для других заболеваний результаты применения ПВ все еще исследуются.

Воспалительные заболевания кишечника. Целесообразность применения ПВ при ВЗК неоднозначна: с одной стороны, их возможный терапевтический потенциал обусловлен усилением продукции КЖК (особенно бутирата), что может ослабить выраженность кишечного воспаления за счет регуляции экспрессии цитокинов (ИЛ-10, интерферон γ и ИЛ-1β) колоноцитами [26, 27], с другой – в исследованиях с трибутирином и β-фруктанами повышение уровня бутирата в кишке сопровождалось усилением кишечного воспаления из-за повышения активности ИЛ-1β и ингибированием NLRP3-рецептора, усилением продукции активных форм кислорода, влияющих на GLP-1R-рецепторы [28, 29]. Плохая переносимость отдельных ПВ у пациентов с ВЗК может обуславливаться утратой микроорганизмов, способных к ферментации, что делает их неферментируемыми, и их взаимодействием с рецепторами кишки запускает воспалительные изменения [30]. Пребиотическое влияние ПВ может положительно повлиять на характерное для пациентов с болезнью Крона сокращение численности *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii* и сниженную продукцию КЖК у пациентов с неспецифическим язвенным колитом [30, 31]. Хотя качественных клинических исследований по применению ПВ у больных с ВЗК крайне мало, имеющиеся результаты позволяют предположить, что применение ПВ способно поддерживать ремиссию, а также восстанавливать целостность кишечного эпителия [26].

В систематическом обзоре четырех исследований по поддержанию ремиссии с помощью ПВ с участием 213 пациентов с язвенным колитом в одном обнаружено сохранение ремиссии через 12 мес во всех основных группах (псиллиум по сравнению с месалазином и с комбинированной терапией псиллиумом и месалазином), в то время как в другом показана более низкая частота неэффективной комбинированной терапии псиллиумом и месалазином (28%) в течение года по сравнению с одним месалазином (35%) [26]. С другой стороны, наблюдательное когортное исследование с участием 1619 пациентов с ВЗК показало, что высокое потребление ПВ связано со снижением риска обострения у пациентов с болезнью Крона (скорректированное отношение шансов 0,58, 95% доверительный интервал 0,37–0,90), чего не наблюдалось у пациентов с язвенным колитом (скорректированное отношение шансов 1,82, 95% доверительный интервал 0,92–3,60) [32]. Систематический обзор терапии ВЗК включал 5 исследований с участием 114 пациентов с язвенным колитом, где выявлено положительное влияние ПВ (например, проросшего ячменя, комбинированных олигофруктозы-инулина) на динамику активности заболевания [26]. Однако в 5 исследованиях с участием 193 пациентов с болезнью Крона положительного эффекта ПВ не выявлено, а в 3 исследованиях не обнаружено различий эффективности диеты с высоким содержанием ПВ по сравнению с другими диетическими вмешательствами в когортах с активной и неак-

тивной стадией заболевания [26]. В целом представленные результаты показывают, что язвенный колит более восприимчив к терапии ПВ, чем болезнь Крона, возможно, из-за образования КЖК в месте поражения [26]. Ранее в клинической практике бездоказательно рекомендовалось сокращение употребления продуктов с высоким содержанием ПВ на период рецидива заболевания, однако в настоящее время полагают, что как во время ремиссии, так и во время рецидива нет необходимости в ограничении потребления ПВ при условии хорошей их переносимости.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Ранее исследователи отмечали наличие относительно низкого потребления ПВ у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [33]. В открытом проспективном исследовании установлено, что использование псиллиума по 5 г 3 раза в день (эквивалент 12,5 г/сут растворимых ПВ) в течение 10 дней способствовало достоверному увеличению давления покоя нижнего пищеводного сфинктера (с $5,41 \pm 10,1$ до $11,3 \pm 9,4$ мм Нг; $p=0,023$) и снижению числа гастроэзофагеальных рефлюксов (с $67,9 \pm 17,7$ до $42,4 \pm 13,5$; $p<0,001$). Наиболее вероятным объяснением противорефлюксной эффективности этой разновидности ПВ является ускорение опорожнения желудка и снижение кислотности его содержимого, помимо этого рассматривается возможность связывания псиллиумом поступающего с пищей оксида азота, что нейтрализует его негативное влияние на работу нижнего пищеводного сфинктера [34]. С другой стороны, включение в рацион фруктоолигосахаридов негативно отражается на работе нижнего пищеводного сфинктера, возможно, за счет эффектов глюкагоноподобного пептида-1, обусловленных ферментацией этих ПВ в толстой кишке [35]. Необходимо проведение крупных плацебо-контролируемых исследований, чтобы подтвердить полученные ранее результаты.

Синдром избыточного роста бактерий в тонкой кишке. В исследовании, изучавшем особенности питания больных с синдромом избыточного роста бактерий – СИБР ($n=988$), отмечено, что во всех группах СИБР с избытком в выдыхаемом воздухе H_2 , CH_4 или H_2, CH_4 потребление ПВ оказалось достоверно ниже, чем в группе контроля ($19,1$ г/сут против $21,3$ г/сут; $p=0,007$) [36]. В более поздних работах, посвященных СИБР, наиболее значимым отличием рационов пациентов с СИБР также выявлено низкое содержание ПВ [37]. К сожалению, к настоящему времени опубликованы лишь единичные работы, в которых у больных с СИБР оценивался эффект от модификации рациона ПВ. Так, добавление 5 г/сут гуаровой камеди во время приема стандартной дозы рифаксимина позволило увеличить эффективность терапии СИБР с 62 до 87% за счет усиления метаболической активности микрофлоры при утилизации ПВ и изменения скорости кишечного транзита [38]. Количество ПВ в рационе пропорционально толщине слоя слизи в кишечнике [39], что в свою очередь может способствовать усилению барьерной функции слизистой оболочки тонкой кишки и увеличить сопротивляемость к колонизации бактериальной флорой. Кроме того, ПВ ферментируются с образованием летучих жирных кислот, что сдвигает pH в просвете кишки в сторону кислых значений, а это ограничивает рост бактериоидов [40].

Неалкогольная жировая болезнь печени. В случае неалкогольной жировой болезни печени наиболее эффективным видом диетотерапии является применение гипокалорийных рационов. Включение в рацион ПВ способствует сокращению объема пищи за счет усиления насыщаемости, обусловленной продукцией анорексигенных гормонов и по-

давления продукции грелина [41]. В рандомизированных контролируемых исследованиях доказано, что включение в рацион олигофруктозы или инулина способствовало снижению массы тела и улучшило контроль глюкозы у лиц с ожирением по сравнению с плацебо [42, 43]. В клинических исследованиях установлено, что увеличение потребления ПВ с 19 до 29 г/сут снижает концентрацию зонулина в сыворотке крови и уровень печеночных ферментов, уменьшает выраженность стеатоза печени, возможно, за счет уменьшения кишечной проницаемости [44]. Ферментация ПВ с накоплением в просвете кишки КЖК восстанавливает барьерную функцию кишки и уменьшает поток бактериальных метаболитов в печень, ингибирование ими активности гистонацетилтрансфераз уменьшает выраженность стеатогепатита, посредством влияния на АМФ-активируемую протеинкиназу они способствуют расходу энергии и окислению липидов гепатоцитами [45]. Эпидемиологические исследования зафиксировали факт обратной корреляции выраженности фиброза печени с уровнем потребления ПВ, а повышение потребления ПВ с 38 до 117 мг/кг в сутки снижало риск неалкогольной жировой болезни печени на 60% [46]. Сравнение эффективности 12-недельного применения сопоставимых гипокалорийных рационов с включением овсяных ПВ и без них показало, что рационы одинаково эффективны в отношении редукции массы тела, но в группе, употреблявшей ПВ, уменьшение жировой массы в печени выражено сильнее ($1,1 \pm 0,2$ против $1,9 \pm 0,3$; $p<0,05$) [47].

Необходимость внедрения обогащенных ПВ пищевых продуктов

Для того чтобы реализовать описанный лечебно-профилактический потенциал ПВ, необходимо добиться регулярного употребления достаточных количеств ПВ наибольшим числом населения. Однако, несмотря на серьезные усилия по пропаганде пользы употребления ПВ, их потребление в популяции остается довольно низким (с 1999 по 2008 г. оно составило всего около 15 г/сут при рекомендуемой норме потребления 20–25 г/сут) [48]. Обогащенные ПВ наиболее популярных пищевых продуктов может снизить остроту данной проблемы: исследованиями установлено, что доступность обогащенных ПВ продуктов приводит к увеличению потребления ПВ более чем на 10 г/сут по сравнению аналогично построенным рационом из небогатых продуктов [49]. Применение концепции обогащения продуктов ПВ способно значительно улучшить качество питания населения, в то время как прежние усилия по увеличению потребления ПВ за счет роста частоты употребления овощей, фруктов и цельных злаков признаны малоэффективными [49]. Особенно важно нарастить регулярное потребление ПВ молодежью и подростками: именно в юном возрасте, когда происходит закладка функциональных резервов организма и полноценность питания определяет эффективность профилактики заболеваний старшего возраста, в то же время коррекция питания в более зрелом возрасте имеет, к сожалению, существенно меньшую эффективность [50]. В данной возрастной категории достижение этой цели будет достигнуто скорее доступностью обогащенных ПВ продуктов, чем применением ПВ в виде лекарственных препаратов или биологически активных добавок, содержащих ПВ.

Совокупность описанных особенностей строения и физико-химических свойств различных видов ПВ должна обязательно учитываться при создании обогащенных пищевых продуктов, предназначенных для восполнения

дефицита в пищевых рационах традиционных источников ПВ. Основными группами обогащенной ПВ пищевой продукции, представленной сегодня на российском рынке, являются: хлебные продукты: хлеб, хлебобулочные и макаронные изделия, готовые завтраки, хлопья, каши, обогащенные мучные кондитерские изделия, обогащенная молочная продукция (в том числе кисломолочные продукты), обогащенные напитки (в том числе кисели), другие виды обогащенных пищевых продуктов (мясные изделия). При этом подбор ПВ осуществляется с учетом его известных физико-химических параметров, исследования влияния физиологически значимых концентраций ПВ на качество разрабатываемого продукта, модификации рецептуры продукта с целью нивелирования возможных изменений, вызванных введением ПВ. Так, инулин является неподходящим ПВ для обогащения макаронных изделий из-за снижения в них содержания белка и вымывания инулина кипящей водой во время приготовления, а добавление рисовых отрубей в сосиски способствует усилению окисления липидов [51, 52].

Заключение

Питание играет значимую роль в лечении и профилактике заболеваний органов пищеварения, и ПВ из-за своего влияния на все аспекты кишечной физиологии являются неотъемлемой частью оптимального рациона. К настоящему времени созрела острая необходимость в разработке новых диетических (лечебных и профилактических) пи-

щевых продуктов, обогащенных ПВ, с хорошими потребительскими свойствами и доказанной пользой для здоровья. Широкое внедрение обогащенных ПВ пищевых продуктов является многообещающей стратегией предупреждения и лечения заболеваний органов пищеварения.

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

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

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

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

Источник финансирования. Эта работа поддержана Российским научным фондом (грант №19-76-30014-П).

Funding source. Grant of the Russian Science Foundation №19-76-30014-P.

Список сокращений

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИЛ – интерлейкин

КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты
ПВ – пищевые волокна
СИБР – синдром избыточного роста бактерий

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Reynolds A, Mann J, Cummings J, et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet*. 2019;393:434-45. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31809-9
- Mayor S. Eating more fibre linked to reduced risk of non-communicable diseases and death, review finds. *BMJ*. 2019;364:1159. DOI:10.1136/bmj.1159
- Gill SK, Rossi M, Bajka B, Whelan K. Dietary fibre in gastrointestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:101-16. DOI:10.1016/j.cdnut.2023.100105.
- Harland BF. Dietary fibre and mineral bioavailability. *Nutr Res Rev*. 1989;2:133-47. DOI:10.1079/NRR19890011
- Sanaka M, Yamamoto T, Anjiki H, et al. Effects of agar and pectin on gastric emptying and post-prandial glycaemic profiles in healthy human volunteers. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(11):1151-5. DOI:10.1111/j.1440-1681.2007.04706.x.
- Vincent R, Roberts A, Frier M, et al. Effect of bran particle size on gastric emptying and small bowel transit in humans: a scintigraphic study. *Gut*. 1995;37(2):216-9. DOI:10.1136/gut.37.2.216
- de Vries J, Miller PE, Verbeke K. Effects of cereal fiber on bowel function: a systematic review of intervention trials. *World J Gastroenterol*. 2015;21:8952-63. DOI:10.3748/wjg.v21.i29.8952
- Chaplin MF. Fibre and water binding. *Proceed Nutr Soc*. 2003;62(1):223-7. DOI:10.1079/PNS2002203
- Christodoulides S, Dimidi E, Fragkos KC, et al. Systematic review with metaanalysis: effect of fibre supplementation on chronic idiopathic constipation in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:103-16. DOI:10.1111/apt.13662
- Bliss DZ, Savik K, Jung HJ, et al. Dietary fiber supplementation for fecal incontinence: a randomized clinical trial. *Res Nurs Health*. 2014;37:367-78. DOI:10.1002/nur.21616
- Zhang F, Fan D, Huang J, Zuo T. The gut microbiome: linking to inflammatory diseases. *Medicine in Microecology*. 2022;14:100070. DOI:10.1016/j.medmic.2022.100070
- Kim M, Kim CH. Regulation of humoral immunity by gut microbial products. *Cell Host Microbe*. 2016;20(2):202-14. DOI:10.1080/19490976.2017.1299311
- Hunt JE, Hartmann B, Schoonjans K, et al. Dietary Fiber Is Essential to Maintain Intestinal Size, L-Cell Secretion, and Intestinal Integrity in Mice. *Front Endocrinol*. 2021;12:640602. DOI:10.3389/fendo.2021.640602
- Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell*. 2016;167:1339-53.e21. DOI:10.1016/j.cell.2016.10.043
- So D, Whelan K, Rossi M, et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2018;107:965-83. DOI:10.1093/ajcn/nqy041
- Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut microbes*. 2017;8(2):172-84. DOI:10.1080/19490976.2017.1290756
- Akrami M, Sasani MR. Dietary Habits Affect Quality of Life: Bowel Obstruction Caused by Phytobezoar. *Iran J Public Health*. 2016;45:1080-2.
- National Institute for Health and Care Excellence. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. NICE, 2017.
- Quigley EMM, et al. Irritable bowel syndrome: a global perspective. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2015. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/irritable-bowel-syndrome-ibs/irritable-bowel-syndrome-ibs-english>. Accessed: 31.05.2023.
- Moayyedi P, Quigley EM, Lacy BE, et al. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1367-74. DOI:10.1038/ajg.2014.195

21. Strate LL, Keeley BR, Cao Y, et al. Western dietary pattern increases, and prudent dietary pattern decreases, risk of incident diverticulitis in a prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2017;152:1023-30.e2. DOI:10.1053/j.gastro.2016.12.038
22. Crowe FL, Balkwill A, Cairns BJ, et al. Source of dietary fibre and diverticular disease incidence: a prospective study of UK women. *Gut*. 2014;63:1450-6. DOI:10.1136/gutjnl-2013-304644
23. Tursi A, Elisei W. Diet in colonic diverticulosis: is it useful? *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(3):232-9. DOI:10.20452/pamw.15199
24. Dukas L, Willett WC, Giovannucci EL. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1790-6. DOI:10.1111/j.1572-0241.2003.07591.x
25. Alrefaai L, Cade JE, Burley VJ. Dietary fibre intake and constipation in the UK Women's Cohort Study. *Proc Nutr Soc*. 2013;72:E287. DOI:10.1017/S0029665113003145
26. Wedlake L, Slack N, Andreyev HJ, Whelan K. Fiber in the treatment and maintenance of inflammatory bowel disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:576-86. DOI:10.1097/01.MIB.0000437984.92565.31
27. Asarat M, Apostolopoulos V, Vasiljevic T, Donkor O. Short-chain fatty acids regulate cytokines and Th17/Treg cells in human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Immunol Invest*. 2016;45:205-22. DOI:10.3109/08820139.2015.1122613
28. Singh V, Vijay Kumar M. Beneficial and detrimental effects of processed dietary fibers on intestinal and liver health: health benefits of refined dietary fibers need to be redefined! *Gastroenterol Rep*. 2020;8(2):85-9. DOI:10.1093/gastro/goz072
29. Di Rosa C, Altomare A, Imperia E, et al. The Role of Dietary Fibers in the Management of IBD Symptoms. *Nutrients*. 2022;14:4775. DOI:10.3390/nu14224775
30. De Preter V, Joossens M, Ballet V, et al. Metabolic profiling of the impact of oligofructose-enriched inulin in Crohn's disease patients: a double-blinded randomized controlled trial. *Clin Transl Gastroenterol*. 2013;4:e30. DOI:10.1038/ctg.2012.24
31. James SL, Christophersen CT, Bird AR, et al. Abnormal fibre usage in UC in remission. *Gut*. 2015;64:562-70. DOI:10.1136/gutjnl-2014-307198
32. Brotherton CS, Martin CA, Long MD, et al. Avoidance of fiber is associated with greater risk of Crohn's disease flare in a 6-month period. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1130-6. DOI:10.1016/j.cgh.2015.12.029
33. El-Serag HB, Satia JA, Rabeneck L. Dietary intake and the risk of gastro-oesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers. *Gut*. 2005;54:11-7. DOI:10.1136/gut.2004.040337
34. Morozov S, Isakov V, Konovalova M. Fiber-enriched diet helps to control symptoms and improves esophageal motility in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(21):2291-9. DOI:10.3748/wjg.v24.i21.2291
35. Morozov S. Letter: dietary fibre benefits for the oesophagus-physical rather than metabolic action? *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:1367-72. DOI:10.1111/apt.15238
36. Пилипенко В.И., Исаков В.А., Балмашнова А.В. Пищевые паттерны больных с синдромом избыточного бактериального роста в кишечнике. *Вопросы диетологии*. 2018;8(1):17-26 [Pilipenko VI, Isakov VA, Balmashnova AV. Food patterns of patients with the syndrome of excessive bacterial growth in the intestine. *Questions of Dietetics*. 2018;8(1):17-26 (in Russian)]. DOI:10.20953/2224-5448-2018-1-17-26
37. Пилипенко В.И., Исаков В.А., Власова А.В., и др. Взаимосвязь способов тепловой кулинарной обработки пищи с наличием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. *Вопросы питания*. 2020;89(3):106-13 [Pilipenko VI, Isakov VA, Vlasova AV, et al. Interrelation of methods of thermal culinary processing of food with the presence of the syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine. *Questions of Nutrition*. 2020;89(3):106-13 (in Russian)]. DOI:10.24411/0042-8833-2020-10035
38. Furnari M, Parodi A, Gemignani L, et al. Clinical trial: the combination of rifaximin with partially hydrolysed guar gum is more effective than rifaximin alone in eradicating small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(8):1000-6. DOI:10.1111/j.1365-2036.2010.04436.x
39. Porter NT, Martens EC. The critical roles of polysaccharides in gut microbial ecology and physiology. *Annu Rev Microbiol*. 2017;71(8):349-69. DOI:10.1146/annurev-micro-102215-095316
40. Flint HJ, Duncan SH, Louis P. The impact of nutrition on intestinal bacterial communities. *Curr Opin Microbiol*. 2017;38:59-65. DOI:10.1016/j.mib.2017.04.005
41. Pérez-Montes de Oca A, Julián MT, Ramos A, et al. Microbiota, Fiber, and NAFLD: Is There Any Connection? *Nutrients*. 2020;12. DOI:10.3390/nu12103100
42. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1751-9. DOI:10.3945/ajcn.2009.27465
43. Ferrarese R, Ceresola ER, Preti A, Canducci F. Probiotics, prebiotics and synbiotics for weight loss and metabolic syndrome in the microbiome era. *Eur Rev Med Pharm Sci*. 2018;22:7588-605. DOI:10.26355/eurrev_201811_16301
44. Krawczyk M, Maciejewska D, Rytarska K, et al. Gut Permeability Might be Improved by Dietary Fiber in Individuals with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Undergoing Weight Reduction. *Nutrients*. 2018;10:1793. DOI:10.3390/nu10111793
45. Zhu Y, Yang H, Zhang Y, et al. Dietary fiber intake and non-alcoholic fatty liver disease: The mediating role of obesity. *Front Public Health*. 2023;10:1038435. DOI:10.3389/fpubh.2022.1038435
46. Cantero I, Abete I, Monreal JJ, et al. Fruit Fiber Consumption Specifically Improves Liver Health Status in Obese Subjects under Energy Restriction. *Nutrients*. 2017;9:667. DOI:10.3390/nu9070667
47. Schweinlin A, Ulbrich S, Stauß S, et al. Vergleich einer kommerziell erhältlichen, Formula-basierten, mit Haferballaststoffen angereicherten Ernährungstherapie mit einer isokalorischen diätetischen Therapie ohne Formula zur Therapie der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) eine randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie. *Z Gastroenterol*. 2018;56:1247-56. DOI:10.1055/a-0668-2891
48. Li YO, Komarek AR. Dietary fibre basics: Health, nutrition, analysis, and applications. *Food Quality and Safety*. 2017;1:47-59. DOI:10.1093/fqs/fyx007
49. Brandl B, Rennekamp R, Reitmeier S, et al. Offering Fiber-Enriched Foods Increases Fiber Intake in Adults With or Without Cardiometabolic Risk: A Randomized Controlled Trial. *Front Nutr*. 2022;9:816299. DOI:10.3389/fnut.2022.816299
50. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1244-60.e16. DOI:10.1053/j.gastro.2014.12.035
51. Bustos MC, Perez GT, Leon AE. Effect of Four Types of Dietary Fiber on the Technological Quality of Pasta. *Food Sci Tech Int*. 2011;17(3):0213-9. DOI:10.1177/1082013210382303
52. Sofi SA, Singh J, Rafiq S, Rashid R. Fortification of Dietary Fiber Ingredients in Meat Application: A Review. *Int J Biochem Res Rev*. 2017;19(2):1-14. DOI:10.9734/IJBARR/2017/36561

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

Клиническая эффективность и фармакокинетика глифлозинов с точки зрения индивидуальных генетических особенностей

Е.Л. Головина^{✉1}, О.Е. Ваизова¹, М.В. Мелешко¹, Ю.Г. Самойлова¹, Д.В. Подчиненова¹, А.А. Борозинец², М.В. Матвеева¹, Д.А. Кудлай^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Представлен обзор публикаций, посвященных анализу генетических полиморфизмов и особенностей функционирования генов, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2i). Задачей являлось выявление информации о генах, полиморфизм которых может оказывать влияние на SGLT2i. Обзор проводили в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020. Публикации проанализировали в базах данных PubMed (включая Medline), Web of Science, а также в российской научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU за период 1993–2022 гг. Описаны полиморфизмы в строении генов *SLC5A2*, *UGT1A9*, *ABCB1*, *PNPLA3*, которые могут оказывать влияние на терапию сахарного диабета 2-го типа, осложненного такими заболеваниями, как хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек или неалкогольная жировая болезнь печени. Найденная информация о генетических особенностях развития эффектов SGLT2i ограничена описанием различий их фармакокинетики. Актуальность доступных фармакогенетических исследований в значительной степени сдерживается небольшими размерами выборок.

Ключевые слова: гены, полиморфизм, сахарный диабет 2-го типа, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, неалкогольная жировая болезнь печени, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин

Для цитирования: Головина Е.Л., Ваизова О.Е., Мелешко М.В., Самойлова Ю.Г., Подчиненова Д.В., Борозинец А.А., Матвеева М.В., Кудлай Д.А. Клиническая эффективность и фармакокинетика глифлозинов с точки зрения индивидуальных генетических особенностей. Терапевтический архив. 2023;95(8):706–709. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202326

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Clinical effectiveness and pharmacokinetics of gliflozin from the point of view of individual genetic characteristics: A review

Evgenya L. Golovina^{✉1}, Olga E. Vaizova¹, Marina V. Meleshko¹, Iuliia G. Samoilova¹, Daria V. Podchinenova¹, Anastasiia A. Borozinets², Mariia V. Matveeva¹, Dmitry A. Kudlay^{2,3}

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

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

³National Research Center – Institute of Immunology, Moscow, Russia

Abstract

A review of publications devoted to the analysis of genetic polymorphisms and features of the functioning of genes that affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) is presented. Objective of the study was to reveal information about genes whose polymorphism may affect the effectiveness of SGLT2i. The review was carried out in accordance with the PRISMA 2020 recommendations, the search for publications was carried out in the PubMed databases (including Medline), Web of Science, as well as Russian scientific electronic libraries eLIBRARY.RU from 1993 to 2022. Polymorphisms in the structure of several genes (*SLC5A2*, *UGT1A9*, *ABCB1*, *PNPLA3*) have been described that may affect the treatment of type 2 diabetes mellitus complicated by diseases such as chronic heart failure, chronic kidney disease, or non-alcoholic fatty liver disease. The information found on the genetic features of the development of the effects of SGLT2i is limited to a description of the differences in their pharmacokinetics. The relevance of currently available pharmacogenetic studies is largely constrained by small sample sizes.

Keywords: genes, polymorphism, diabetes mellitus type 2, chronic heart failure, chronic kidney disease, non-alcoholic fatty liver disease, sodium glucose cotransporter 2 inhibitors, dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin

For citation: Golovina EL, Vaizova OE, Meleshko MV, Samoilova IuG, Podchinenova DV, Borozinets AA, Matveeva MV, Kudlay DA. Clinical effectiveness and pharmacokinetics of gliflozin from the point of view of individual genetic characteristics: A review. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(8):706–709. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202326

Информация об авторах / Information about the authors

✉Головина Евгения Леонидовна – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ. Тел.: +7(913)801-08-06; e-mail: golovina.el@ssmu.ru; ORCID: 0000-0001-6132-9617

Ваизова Ольга Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0003-4083-976X

Мелешко Марина Владимировна – канд. биол. наук, доц. каф. фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0001-8405-5655

Самойлова Юлия Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0002-2667-4842

✉Evgenya L. Golovina. E-mail: golovina.el@ssmu.ru. ORCID: 0000-0001-6132-9617

Olga E. Vaizova. ORCID: 0000-0003-4083-976X

Marina V. Meleshko. ORCID: 0000-0001-8405-5655

Iuliia G. Samoilova. ORCID: 0000-0002-2667-4842

Введение

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (sodium-glucose transport proteins 2 inhibitors – SGLT2i) являются дополнением к пероральным антидиабетическим препаратам, назначаемым врачами во всем мире в качестве средств второго ряда [1]. Однако в последних опубликованных российских клинических рекомендациях по лечению сахарного диабета 2-го типа (СД 2) у взрослых применение SGLT2i приоритетно при хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Преимуществами считаются снижение массы тела, артериально-го давления, нефропротективное действие, что уменьшает прогрессирование данных заболеваний [2]. В последнее время появляется все больше доказательств того, что эффективность и безопасность этого класса лекарств могут зависеть от генетической изменчивости.

В гомеостазе глюкозы в организме участвуют два класса переносчиков – облегченные транспортеры и активные транспортеры (SGLT) [3]. На сегодняшний день известно 13 типов котранспортеров семейства SGLT, наиболее подробно из которых изучены первые два, SGLT1 и SGLT2, имеющие различные функциональные особенности [4].

Глифлозины ингибируют SGLT2i, который отвечает за реабсорбцию глюкозы из проксимальных канальцев почек, что приводит к глюкозурии [5]. Препараты не вызывают гипогликемии, поскольку действуют независимо от инсулина [6]. Наиболее распространенными побочными эффектами являются инфекции мочевыводящих путей [7]. Важно отметить, что SGLT2i проявляет клинически значимый нефропротективный эффект не только у пациентов с СД 2 и хронической болезнью почек, но и у людей без диабета [8].

Цель работы – обзор исследований, освещающих генетические полиморфизмы, которые оказывают влияние на фармакокинетику и метаболический ответ на лечение SGLT2i.

Обзор проводили в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020, публикации искали в базах данных PubMed (включая Medline), Web of Science, а также российской научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU за период 1993–2022 гг.

Проанализированы данные полиморфизмов генов *SLC5A2*, *UGT1A9*, *ABCB1*, *PNPLA3* и их связь с СД 2 и действием SGLT2i.

Ген *SLC5A2* картирован в 16p11.2. Кодировать члена семейства котранспортеров глюкозы и натрия, которые представляют собой натрий-зависимые транспортные белки, участвующие в реабсорбции глюкозы в почках. Несколько редких мутаций этого гена приводят к семейной почечной

глюкозурии [9]. Таким образом, варианты в *SLC5A* представляют собой многообещающую цель для фармакогенетического тестирования.

В исследовании Н. Zimdahl и соавт. (2017 г.) показано, что ни один из однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) *SLC5A2* (rs9934336, rs9924771, rs3813008 и rs3116150) существенно не влиял на метаболические характеристики, такие как жировые отложения, резистентность к инсулину, высвобождение инсулина, гликированный гемоглобин, глюкоза плазмы или систолическое артериальное давление у пациентов с СД 2. Только один ОНП, rs3116150, показал номинальную связь с уровнем глюкозы плазмы и артериального давления. Кроме того, не наблюдалось значимого влияния ОНП, протестированных в фармакогенетическом исследовании, на ответ на лечение эмпаглифлозином в дозах 10 и 25 мг в отношении гликированного гемоглобина, уровня глюкозы натощак, массы тела или артериального давления [10].

Авторы предполагают, что возможная активация SGLT1, по крайней мере частично, может компенсировать дефекты SGLT2, ограничивающие экскрецию глюкозы почками. Кроме того, не проводились измерения суточной экскреции глюкозы с мочой, а это является наиболее чувствительным методом оценки фармакодинамических эффектов ОНП гена *SLC5A2*. Единственным протестированным SGLT2i был эмпаглифлозин, и неизвестно, ограничиваются ли эти негативные наблюдения эмпаглифлозином или их можно отнести к классовому эффекту.

В другом исследовании немецкие ученые выявили связь ОНП гена *SLC5A2* (rs9934336) с регуляцией гомеостаза глюкозы у пациентов без диабета, что может способствовать дальнейшим фармакогенетическим изысканиям для выяснения эффективности лечения SGLT2i [11]. Экспрессия SGLT2 не ограничивается почками, но также обнаруживается в глюкагон-секретирующих α -клетках островков поджелудочной железы человека, и, возможно, ингибирование SGLT2 запускает высвобождение глюкагона из α -клеток посредством активации АТФ-зависимых калиевых каналов [12]. А. Ordelheide и соавт. (2017 г.) проанализировали, связаны ли общие генетические вариации в гене *SLC5A2* человека с концентрациями циркулирующего глюкагона натощак и с уменьшением уровня глюкозы. Однако статистически значимых доказательств роли гена *SLC5A2* в регуляции высвобождения глюкагона натощак или при нагрузке глюкозой не выявлено [13].

Ген *UGT1A9*. Глюкуронирование является преимущественным путем метаболизма препаратов группы SGLT2i. Фермент UGT1A9 превращает небольшие липофильные

Информация об авторах / Information about the authors

Подчиненова Дарья Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0001-6212-4568

Борозинец Анастасия Антоновна – студентка 5-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0009-0008-4980-1489

Матвеева Мария Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0001-9966-6686

Кудлай Дмитрий Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71 ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии». ORCID: 0000-0003-1878-4467

Daria V. Podchinenova. ORCID: 0000-0001-6212-4568

Anastasiia A. Borozinets. ORCID: 0009-0008-4980-1489

Mariia V. Matveeva. ORCID: 0000-0001-9966-6686

Dmitry A. Kudlay. ORCID: 0000-0003-1878-4467

молекулы, такие как стероиды, билирубин, гормоны и лекарства, в водорастворимые, выводимые из организма метаболиты. Ген *UGT1A9* кодируется кластером генов *UGT1A* на хромосоме 2q37 человека. Этот сложный локус продуцирует девять уникальных ферментов (*UGT1A1*, *UGT1A3-10*) с разными N-концами и идентичными C-концами посредством совместного использования экзонов и альтернативного сплайсинга. Каждый белок содержит уникальный альтернативный экзон 1, который кодирует сайт связывания субстрата и регулируется собственным промотором [14].

М. Naagaard и соавт. (2022 г.) исследовали влияние полиморфизмов гена *UGT1A9* на клиренс дапаглифлозина. Анализ показал, что средние геометрические отношения клиренса дапаглифлозина для всех изученных полиморфизмов *UGT1A9* (rs2011404, rs1105880, rs6759892, rs7577677 и rs4148323) находились в пределах значений *UGT1A9* дикого типа. Следовательно, изученные полиморфизмы *UGT1A9* не оказывали клинически значимого влияния на клиренс дапаглифлозина [15].

Канаглифлозин также метаболизируется *UGT1A9* и *UGT2B4* в неактивные глюкурониды. Исследования *in vitro* показали, что варианты гена *UGT1A9* приводят к изменению ферментативной активности *UGT* [16]. Небольшое исследование, основанное на клинических испытаниях фазы 1, подтвердило роль генов *UGT* в метаболизме канаглифлозина, при этом более высокие уровни канаглифлозина в плазме наблюдались у носителей генотипа *UGT2B4*2* по сравнению с носителями [17]. Однако из-за малого числа людей с этим вариантом гена у больных СД 2 результаты могут не иметь достаточного клинического значения.

Ген *ABCB1* расположен на хромосоме 7q21.12 и кодирует Р-гликопротеин (Р-гр), также называемый АТФ-связывающим кассетным переносчиком В1 или белком множественной лекарственной устойчивости 1. Р-гр представляет собой транспортный белок, экспрессируемый в мембранах нескольких тканей, в том числе толстой и тонкой кишки, поджелудочной железы и желчных протоков, гематоэнцефалического барьера и тканей проксимальных канальцев почек. На апикальных поверхностях энтероцитов кишечника или желчных протоков и клеток почечных канальцев Р-гр выполняет экскреторную функцию [18]. Дапаглифлозин, используемый при лечении СД 2, является субстратом Р-гр.

ОНП *ABCB1*, кодирующего Р-гр, широко изучались, поскольку они влияют на системные концентрации некоторых лекарств. Среди этих ОНП наиболее хорошо изучены *C1236T* (rs1128503) в экзоне 12, *G2677T/A* (rs2032582) в экзоне 21 и *C3435T* (rs1045642) в экзоне 26 [19].

Ученые из Кореи изучали влияние ОНП гена *ABCB1* на показатели фармакокинетики ситаглиптина и дапаглифлозина у здоровых людей. В большинстве случаев статистически значимой связи между ОНП *ABCB1* и фармакокинетическими параметрами ситаглиптина и дапаглифлозина не обнаружено. Однако у гомозиготных субъектов 3435 TT (rs1045642) основные фармакокинетические параметры, такие как максимальная концентрация в плазме (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) дапаглифлозина, были выше, чем у субъектов СТ и СС [20]. Авторы подчеркивают, что исследование имело некоторые ограничения. Во-первых, большинство лекарств метаболизируется несколькими путями. Дапаглифлозин в основном метаболизируется *UGT1A9*, но и другие ферменты, например семейство цитохромов (СYP), также участвуют в процессе его элиминации [21]. Следовательно, эти дополнительные пути могут быть искажающими факторами, которые мешают анализу взаимосвязи Р-гр и фармакокинетики

дапаглифлозина. Во-вторых, экспрессия Р-гр может варьироваться в зависимости от пола и расы [22]. Для решения этих проблем необходимы дальнейшие исследования.

Ген *PNPLA3* экспрессируется в печени и жировой ткани и опосредует гидролиз триацилглицерина. Вариант *PNPLA3* идентифицирован как фактор риска стеатогепатита [23]. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у лиц с СД 2 составляет примерно 75%, а рекомендуемое лечение предполагает снижение веса и физические упражнения [24]. На сегодняшний день нет завершённых плацебо-контролируемых исследований влияния *SGLT2i* на содержание жира в печени и биомаркеры повреждения гепатоцитов у лиц с СД 2 и НАЖБП, но некоторые результаты свидетельствуют о положительных эффектах [25].

В 12-недельном рандомизированном клиническом исследовании изучали влияние комбинации дапаглифлозина и п-3-карбоновых кислот на жировую фракцию протонной плотности печени (proton density fat fraction – PDFF) у людей с СД 2 и НАЖБП. Комбинированная терапия и монотерапия каждым из препаратов приводили к существенному снижению содержания жира в печени по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, обнаружено значительное взаимодействие между полиморфизмом *PNPLA3* P148M и влиянием лечения на PDFF печени. ОНП в гене *PNPLA3* rs738409 определен у 80 участников, которые дали информированное согласие на генетическое тестирование [26].

Ранее сообщалось, что генетический вариант *PNPLA3* P148M (rs738409 C>G) увеличивает содержание жира в печени и риск развития стеатогепатита [27], поэтому участников с наиболее распространенным генотипом – C/C ($n=47$) сравнивали с лицами с генотипами C/G ($n=30$) и G/G ($n=3$). Исходный уровень PDFF печени оказался ниже у лиц с *PNPLA3* (rs738409) генотипа СС, чем у пациентов с генотипами СG и GG.

В ответ на комбинированную терапию дапаглифлозином и п-3-карбоновыми кислотами относительное снижение PDFF печени оказалось больше у лиц с генотипами СG и GG, чем у лиц с СС. Относительное изменение PDFF после монотерапии дапаглифлозином отличалось от такового при комбинированной терапии. Предполагается, что одним из механизмов воздействия дапаглифлозина на содержание жира в печени является изменение активности стеароил-КоА-дегидрогеназы-1 – ключевого фермента в метаболизме жирных кислот [27].

Заключение

На сегодняшний день существует малое количество данных о том, что генетическое разнообразие популяции вносит вклад в особенности индивидуального ответа на терапию *SGLT2i*. Актуальность доступных фармакогенетических исследований в значительной степени сдерживается небольшими размерами выборки и ограниченной статистической обработкой. Однако очевидно, что дальнейшие фармакогенетические исследования необходимы для персонализированной терапии СД 2.

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

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ОНП – однонуклеотидный полиморфизм
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
PDFF (proton density fat fraction) – протонная плотность печени

P-gp (P-glycoprotein) – P-гликопротеин
SGLT2i (sodium-glucose transport proteins 2 inhibitors) – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Imamovic Kadric S, Kulo Cestic A, Dujic T. Pharmacogenetics of new classes of antidiabetic drugs. *Bosn J Basic Med Sci.* 2021;21(6):659-71. DOI:10.17305/bjbm.2021.5646
- Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации по лечению сахарного диабета 2 типа у взрослых. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2. Ссылка активна на 30.04.2023 [Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov. Klinicheskie rekomendatsii po lecheniiu sakharnogo diabeta 2 tipa u vzroslykh. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2. Accessed: 30.04.2023 (in Russian)].
- Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev.* 2011;91(2):733-94. DOI:10.1152/physrev.00055.2009
- Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Попов С.И. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2020;23(5):475-91 [Salukhov VV, Khalimov YuS, Shustov SB, Popov SI. SGLT2 inhibitors and kidneys: mechanisms and main effects in diabetes mellitus patients. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(5):475-91 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12123
- Garcia-Ropero A, Badimon JJ, Santos-Gallego CG. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(12):1287-302. DOI:10.1080/17425255.2018.1551877
- Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia.* 2018;61(10):2118-25. DOI:10.1007/s00125-018-4663-6
- Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(4):295-311. DOI:10.1080/14740338.2019.1602116
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46. DOI:10.1056/NEJMoa2024816
- Wells RG, Mohandas TK, Hediger MA. Localization of the Na⁺/glucose cotransporter gene SGLT2 to human chromosome 16 close to the centromere. *Genomics.* 1993;17(3):787-9. DOI:10.1006/geno.1993.1411
- Zimdahl H, Haupt A, Brendel M, et al. Influence of common polymorphisms in the SLC5A2 gene on metabolic traits in subjects at increased risk of diabetes and on response to empagliflozin treatment in patients with diabetes. *Pharmacogenet Genomics.* 2017;27(4):135-42. DOI:10.1097/FPC.0000000000000268
- Enigk U, Breitfeld J, Schleinitz D, et al. Role of genetic variation in the human sodium-glucose cotransporter 2 gene (SGLT2) in glucose homeostasis. *Pharmacogenomics.* 2011;12(8):1119-26. DOI:10.2217/pgs.11.69
- Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med.* 2015;21(5):512-7. DOI:10.1038/nm.3828
- Ordelheide AM, Böhm A, Kempe-Teufel D, et al. Common variation in the sodium/glucose cotransporter 2 gene SLC5A2 does neither affect fasting nor glucose-suppressed plasma glucagon concentrations. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177148. DOI:10.1371/journal.pone.0177148
- Gong QH, Cho JW, Huang T, et al. Thirteen UDPglucuronosyltransferase genes are encoded at the human UGT1 gene complex locus. *Pharmacogenetics.* 2001;11(4):357-68. DOI:10.1097/00008571-200106000-00011
- Naagaard MD, Chang R, Näägård M, et al. Common UGT1A9 polymorphisms do not have a clinically meaningful impact on the apparent oral clearance of dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(4):1942-6. DOI:10.1111/bcp.15117
- Hoeben E, De Winter W, Neyens M, et al. Population Pharmacokinetic Modeling of Canagliflozin in Healthy Volunteers and Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(2):209-23. DOI:10.1007/s40262-015-0307-x
- Francke S, Mamidi RN, Solanki B, et al. In vitro metabolism of canagliflozin in human liver, kidney, intestine microsomes, and recombinant uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGT) and the effect of genetic variability of UGT enzymes on the pharmacokinetics of canagliflozin in humans. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(9):1061-72. DOI:10.1002/jcph.506
- Hodges LM, Markova SM, Chinn LW, et al. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21(3):152-61. DOI:10.1097/FPC.0b013e3283385a1c
- Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF. Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003;43:285-307. DOI:10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.140233
- Hwang JG, Jeong SI, Kim YK, et al. Common ABCB1 SNP, C3435T could affect systemic exposure of dapagliflozin in healthy subject. *Transl Clin Pharmacol.* 2022;30(4):212-25. DOI:10.12793/tcp.2022.30.e23
- Obermeier M, Yao M, Khanna A, et al. In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(3):405-14. DOI:10.1124/dmd.109.029165
- Haufroid V, Mourad M, Van Kerckhove V, et al. The effect of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on cyclosporine and tacrolimus dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients. *Pharmacogenetics.* 2004;14(3):147-54. DOI:10.1097/00008571-200403000-00002
- Mitsche MA, Hobbs HH, Cohen JC. Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 promotes transfer of essential fatty acids from triglycerides to phospholipids in hepatic lipid droplets. *J Biol Chem.* 2018;293(18):6958-68. DOI:10.1074/jbc.RA118.002333
- Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017;66(6):1138-53. DOI:10.1136/gutjnl-2017-313884
- Sumida Y, Seko Y, Yoneda M; Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD). Novel antidiabetic medications for non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *Hepatology.* 2017;47(4):266-80. DOI:10.1111/hepr.12856
- Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia.* 2018;61(9):1923-34. DOI:10.1007/s00125-018-4675-2
- Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2008;40(12):1461-5. DOI:10.1038/ng.257

Статья поступила в редакцию /
The article received: 11.07.2023



Тревога у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: современные стратегии выявления и возможности терапии

В.Н. Шишкова[✉]

ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Тревога и тревожные расстройства являются важными модифицируемыми факторами риска развития и осложненного течения сердечно-сосудистых и других распространенных хронических неинфекционных заболеваний. Тревожные расстройства существенно снижают мотивацию и приверженность больных изменению образа жизни и медикаментозной терапии, значимо ухудшают качество жизни, увеличивают риск инвалидизации и расходы системы здравоохранения. Актуальность вопросов диагностики и коррекции тревоги в практике врачей терапевтов и кардиологов обусловлена, с одной стороны, высокой частотой встречаемости тревожных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ухудшением качества жизни и увеличением неблагоприятных исходов, а с другой – недостаточным уровнем осведомленности о рисках, связанных со сферой психоэмоционального состояния пациентов. Коррекция тревожных состояний включает как медикаментозные, так и немедикаментозные методы. Препаратами 1-й линии в терапии большинства тревожных расстройств являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина либо селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. При их назначении необходимо учитывать риск возможных побочных эффектов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. На практике чаще применяются препараты с успокаивающим и противотревожным действием, в том числе небензодиазепиновые транквилизаторы. Наиболее изученным в терапевтической и кардиологической практике из данной группы препаратов является фабомотизол. Эффективность и безопасность фабомотизола изучены в многочисленных исследованиях у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и широким спектром тревожных расстройств, в том числе при длительном применении препарата.

Ключевые слова: тревога, тревожные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, фабомотизол

Для цитирования: Шишкова В.Н. Тревога у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: современные стратегии выявления и возможности терапии. Терапевтический архив. 2023;95(8):710–715. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202207

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Anxiety in subjects with cardiovascular disease: Current diagnostic strategies and therapeutic options. A review

Veronika N. Shishkova[✉]

National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Anxiety and anxiety disorders are important modifiable risk factors for cardiovascular and other common chronic non-communicable diseases and complications. Anxiety disorders significantly reduce the motivation and adherence of patients to lifestyle changes and drug therapy, significantly worsen the quality of life, and increase the risk of disability and the costs of the health care system. The issues of diagnosis and therapy of anxiety are relevant for the practice of physicians and cardiologists due to the high incidence of anxiety disorders in patients with cardiovascular diseases, a decrease in the quality of life and an increase in adverse outcomes, and also due to the insufficient awareness of the risks associated with the psycho-emotional state of patients. Therapy of anxiety disorders includes both drug and non-drug methods. The first-line drugs in treating most anxiety disorders are selective serotonin reuptake inhibitors or selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors. The risk of possible side effects of these agents in patients with cardiovascular diseases should be considered. Sedative and anti-anxiety drugs, including non-benzodiazepine tranquilizers, are more commonly used. The most studied drug from this class in therapeutic and cardiological practice is fabomotizole. The efficacy and safety of fabomotizole, including long-term use, have been studied in numerous studies in patients with cardiovascular diseases and a wide range of anxiety disorders.

Keywords: anxiety, anxiety disorders, cardiovascular diseases, fabomotizole

For citation: Shishkova VN. Anxiety in subjects with cardiovascular disease: Current diagnostic strategies and therapeutic options. A review. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(8):710–715. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202207

Актуальность вопросов, связанных с психоэмоциональным состоянием пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и обращающихся за помощью в основном к терапевтам или кардиологам, значительно возросла за последние годы.

Полученные данные о негативном влиянии тревоги и депрессии на развитие и прогрессирование хронических неинфекционных заболеваний, в том числе наиболее распространенных ССЗ (артериальной гипертензии – АГ,

ишемической болезни сердца – ИБС, хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий – ФП и иных нарушений сердечного ритма и др.), свидетельствуют о необходимости раннего скрининга, коррекции и профилактики данных состояний [1] с целью улучшения не только качества жизни пациентов, но и прогноза. Так, было показано, ССЗ повышают риск формирования психоэмоциональных нарушений более чем в 2 раза, а распространенность данных нарушений у пациентов с ССЗ составля-

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Шишкова Вероника Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., рук. отд. профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений.
E-mail: veronika-1306@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1042-4275

[✉]Veronika N. Shishkova. E-mail: veronika-1306@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1042-4275

ет почти 40%, что приводит к значительному ухудшению прогноза как вследствие острых сердечно-сосудистых событий, так и других причин смерти, включая суицид [2].

В Российской Федерации распространенность основных психоэмоциональных факторов риска среди населения в целом составляет: 8,8% – депрессия и 18,1% – тревожные расстройства (ТР), а среди обращающихся за первичной медицинской помощью в учреждения здравоохранения – около 50% среди всех пациентов с ССЗ [3–6].

Необходимо также принять во внимание значимый вклад пандемии новой коронавирусной инфекции, приведшей к резкому возрастанию числа тревожных и депрессивных расстройств в популяции, проявляющихся в том числе в отдаленном периоде после перенесенного инфекционного заболевания [7]. В то же время в ежедневной практике терапевтами и кардиологами подобные взаимосвязи часто упускаются, вероятнее всего, ввиду как недостаточной осведомленности о рисках, связанных со сферой психоэмоционального состояния пациентов, так и отсутствия практических алгоритмов по выявлению и коррекции психоэмоциональных нарушений.

Таким образом, ТР являются важными модифицируемыми факторами риска развития и осложненного течения ССЗ, которые также существенно снижают приверженность больных терапии, ухудшают качество жизни, увеличивают риск инвалидизации и расходы системы здравоохранения.

Определение тревоги и ТР

Выявление тревоги и ТР в рутинной практике врача-терапевта или кардиолога, с одной стороны, не представляет сложности ввиду наличия явных клинических симптомов, а с другой – ограничено сдерживающими психологическими барьерами ментальности специалиста «не психиатра». Вместе с тем, принимая во внимание все более возрастающую роль своевременного выявления и коррекции психоэмоциональных факторов риска у пациентов с ССЗ, необходимо предпринимать активные попытки к изменению данной ситуации [8].

Для понимания границ терапевтического воздействия необходимо разделять понятия тревоги как эмоции и ТР. Итак, тревога – это отрицательно окрашенная эмоция, выражающая ощущение неопределенности и ожидания негативных событий, а также трудноопределимые неприятные предчувствия. Тревога возникает как защитная реакция, помогающая человеку принять решение и совершить определенные действия, чтобы справиться с внезапно возникшей опасной ситуацией, но может и дезадаптировать [9]. В развитии клинических проявлений тревоги принимают активное участие эндокринная, нервная и мышечная системы, что проявляется характерными симптомами – учащением частоты сердечных сокращений и дыхания, резким повышением артериального давления (АД), гипергидрозом, ускорением скорости реакций, повышением мышечного тонуса, потребностью в движении и т.д.

Следует подчеркнуть, что клинические проявления тревоги – это реакция организма человека на неизвестную внутреннюю опасность, в чем заключается ее кардинальное отличие от страха, при котором опасность внешняя и определенная. Физиологическая тревога также отличается от паники, которая представляет собой кратковременный эпизод интенсивной тревоги с внезапным началом и достигающим своего пика в течение нескольких минут, который сопровождается сильным беспокойством и/или страхом смерти или потерей контроля над

собой в сочетании с выраженными соматовегетативными нарушениями [9].

Таким образом, ТР – это группа психоэмоциональных нарушений, основным проявлением которых является чувство тревоги, возникающее по причинам, не представляющим реальную опасность. ТР характеризуются появлением определенных отрицательных эмоций (тревога, страх), соматических и вегетативных симптомов, а также поведенческих реакций (охранительное, избегающее поведение).

Наиболее распространенным среди всех ТР является генерализованное ТР (ГТР), частота которого составляет, по разным оценкам, от 12 до 25%. ГТР встречается чаще у женщин, чем у мужчин, в соотношении 3:1. В целом распространенность в популяции среди взрослого населения составляет около 5%. ГТР характеризуется устойчивой тревогой и внутренним напряжением, которые не вызваны какими-либо особыми окружающими обстоятельствами, но могут приводить к выраженной дезадаптации и повышенному суицидальному риску. Необходимо отметить, что тревога при ГТР не поддается сознательному контролю, т.е. такие пациенты не могут самостоятельно справиться с тревогой усилием воли или с помощью рациональных убеждений [10]. Следует подчеркнуть, что при ГТР интенсивность тревожных переживаний несоизмерима актуальной жизненной ситуации пациента.

Следующими по частоте развития являются тревожно-фобическое расстройство (ТФР) – группа расстройств, в клинической картине которых преобладают предметная тревога, страх определенных ситуаций или объектов, которые не представляют реальной опасности [11]. В результате возникновения ТФР пациент старается избегать таких ситуаций или вынужден, оказавшись в них, преодолевать чувство страха. Как правило, переживая страх в провоцирующей обстановке или ситуации, пациенты пытаются сопротивляться ему, ослаблять его интенсивность, искать способы борьбы с ним, используя различные приемы и отвлечения. Вариантами ТФР являются: агорафобия (боязнь открытых пространств), клаустрофобия (боязнь замкнутых или тесных пространств), социальная фобия (социофобия – психологическое состояние, при котором человек постоянно испытывает страх взаимодействия с другими людьми), изолированная (специфическая) фобия (боязнь высоты – акрофобия, пауков – арахнофобия, полетов на самолете – аэрофобия и т.д.). ТФР встречаются с частотой 5–12%, при этом большинство фобических расстройств, кроме социальных фобий, чаще встречается у женщин.

Паническое расстройство – ПР (эпизодическая пароксизмальная тревога) – также одно из наиболее распространенных ТР, которое проявляется повторными приступами паники, часто возникающими спонтанно, непредсказуемо для пациента, без связи со специфическими ситуациями, конкретными объектами, физическим напряжением или опасными для жизни ситуациями, при этом довольно быстро формируется страх ожидания следующего приступа [9]. ПР наиболее часто встречается в возрасте от 25 до 64 лет, данные большинства эпидемиологических исследований показывают 2–4-кратное преобладание женщин над мужчинами. Распространенность данного заболевания среди населения составляет, по разным исследованиям, от 2 до 5%.

Типичная картина развития приступа паники может быть хорошо знакома врачам-терапевтам и кардиологам, учитывая «локализацию» симптомов. Так, для большинства приступов характерно начало с симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы – с внезапно начавшегося

«сильного сердцебиения», ощущения «перебоев», «остановки», дискомфорта или боли в области сердца. Большинство панических атак сопровождается подъемом АД, цифры которого могут оказаться достаточно высокими. По мере снижения интенсивности приступа паники цифры АД снижаются параллельно дезактуализации страха, что может служить надежным диагностическим критерием при проведении дифференциальной диагностики гипертонической болезни с кризовым течением и ПР. Наиболее выраженными могут стать и нарушения в дыхательной системе: затрудненное дыхание, чувство нехватки воздуха с одышкой и гипервентиляцией, «чувство удушья». Описывая приступ, пациенты сообщают, что «перехватило горло», «перестал поступать воздух», «стало душно». Именно эти ощущения заставляют больного открывать окна, балкон, искать «свежий воздух». Приступ может начинаться с ощущения удушья, и в этих случаях страх смерти возникает как следствие «затруднения» дыхания. Реже наблюдаются желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота, рвота, отрыжка, неприятные ощущения в эпигастрии. Как правило, в момент панической атаки наблюдаются головокружение, потливость, тремор с чувством озноба, «волны» жара и холода, парестезии, похолодание кистей и стоп. В завершающей стадии приступа могут отмечаться полиурия и/или частый жидкий стул. Объективно определяются изменения цвета лица, частоты сердечных сокращений, колебания АД, причем нередко обнаруживается диссоциация между субъективным переживанием вегетативных нарушений пациентами и их выраженностью при объективном осмотре. Ключевым отличием ПР от изолированных панических атак является формирование страха ожидания нового приступа и, как следствие, развитие так называемого охранительного поведения, т.е. избегания мест и ситуаций, в которых уже возникла паническая атака (например, общественного транспорта, большого скопления людей и т.п.).

Еще одним видом ТР, широко распространенным в клинической практике, особенно среди пациентов с хронической соматической патологией, является расстройство адаптации (РА), или расстройство приспособительных реакций, – болезненное состояние, развивающееся в ответ на стрессовое событие (не являющееся чрезвычайным стрессом), выходящее за рамки нормальных ожидаемых реакций на стресс и нарушающее привычное функционирование пациента.

Стрессовыми факторами могут являться любые значительные изменения в жизни или стрессовые жизненные события, а также наличие или возможность серьезной физической болезни. Важную роль в риске возникновения и формирования проявлений адаптационных расстройств играет индивидуальная предрасположенность или уязвимость [12].

Проявления РА весьма разнообразны и включают психоэмоциональные нарушения (тревога, беспокойство, плохие опасения и предчувствия, депрессивное настроение), вегетативная дисфункция и нарушения сна. При этом ни один из симптомов не является столь существенным или преобладающим, чтобы свидетельствовать о более специфическом диагнозе. Для пациентов характерно ощущение неспособности справиться со стрессовой ситуацией и приспособиться к ней, а также некоторая степень снижения продуктивности в ежедневных делах. Данная симптоматика обычно возникает в течение 1 мес после стрессового события или изменения жизни, а ее продолжительность не превышает 6 мес (при более длительном сохранении клинических проявлений диагноз пересматривается).

Диагностика тревоги и ТР

Принимая во внимание тесную связь психоэмоциональных факторов как с высоким риском развития ССЗ и других хронических неинфекционных заболеваний, так и ухудшением прогноза, что особенно актуально для пациентов с ИБС, АГ, ФП, хронической сердечной недостаточностью, рекомендуется проводить скрининг данных факторов риска с частотой не реже 2–4 раз в год [1]. Результаты проспективного исследования со средним сроком наблюдения 8,4 года подтвердили благоприятные эффекты проводимого скрининга и коррекции психоэмоциональных нарушений на риск развития неблагоприятных событий, связанных с ССЗ [13]. Для проведения скрининга тревоги и депрессии врачам терапевтам и кардиологам можно применять шкалу Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [2]. Необходимо помнить, что существуют ситуации, когда пациентам, обратившимся на прием к терапевту или кардиологу, требуется проведение консультации психиатра. Так называемые знаки опасности или «красные флажки» – это выявленные симптомы и/или активные жалобы со стороны пациента, которые являются абсолютными показаниями к консультации психиатра или психотерапевта. К таким «красным флажкам» относятся, в первую очередь, суицидальные мысли, намерения или действия (в том числе в анамнезе), а также наличие бреда и/или галлюцинаций, психические заболевания в анамнезе, более 11 баллов, набранных в скрининге по шкале тревоги или депрессии HADS [2]. Следует подчеркнуть, что раннее распознавание угрозы суицидального поведения относится к компетенциям не только психиатра, но и в равной степени врача любой специальности, в том числе терапевта и кардиолога.

Наличие ТР устанавливается после исключения соматической патологии, при которой могут наблюдаться схожие с тревогой клинические проявления. В реальной клинической практике врач-терапевт обычно сталкивается с тем, что пациент не осознает у себя тревогу и не сообщает о своих эмоциях, но может предъявлять жалобы на соматические симптомы, возникновение которых обусловлено ТР, – учащение частоты сердечных сокращений, повышение АД, головная боль, одышка, головокружение, повышенная потливость и т.д. В таких случаях врач обычно назначает терапию в соответствии с характером соматических симптомов, что, безусловно, не является эффективной стратегией в долгосрочном аспекте. Для врачей первичного амбулаторного звена маркерами ТР могут служить следующие симптомы:

1. Чрезмерная тревога или беспокойство, не поддающиеся контролю и длящиеся не менее 1 мес.
2. Наличие 3 из 6 следующих симптомов:
 - возбужденность или нервозность, состояние «на пределе»;
 - быстрая утомляемость;
 - сниженная концентрация внимания;
 - раздражительность;
 - мышечное напряжение;
 - проблемы со сном;
 - возбудимость вегетативной нервной системы: повышенное потоотделение, тахикардия, сухость во рту, дискомфорт в эпигастриальной области, нарушение стула, головокружение.

Наличие данных симптомов является поводом заподозрить у пациента ТР. Далее для выявления и определения степени выраженности тревоги применяют опросник Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) [14]. Данный опросник разрабатывался для выявления и оценки степени тяжести ГТР и ПР, но он так же эффективен для выявления

социального и постстрессорного ТР (РА), т.е. для большинства тревожных нарушений в практике врача-терапевта. Пациентам, набравшим более 10 баллов по данному опроснику, должна быть рекомендована консультация психиатра для уточнения диагноза и исключения других психических расстройств. Пациентам с умеренным уровнем тревоги (менее 10 баллов по опроснику GAD-7) возможно назначение психофармакотерапии согласно отечественным клиническим рекомендациям [10, 11].

Терапия тревожных состояний в практике терапевта

Препаратами 1-й линии терапии большинства ТР, по мнению зарубежных и отечественных экспертов, являются антидепрессанты из фармакологических групп – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) либо селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) [9–11]. Препараты данного класса применяются как для снижения интенсивности тревоги, так и для длительной стабилизации настроения у пациента. Монотерапия антидепрессантами должна начинаться с минимальных доз, которые затем постепенно увеличиваются до терапевтических, с учетом клинических эффектов и переносимости. Анксиолитический эффект развивается вариативно, в среднем в течение 2–8 нед, а рекомендованная длительность применения антидепрессантов СИОЗС или СИОЗСН составляет от 6 до 12 мес. Следует отметить, что в клинических рекомендациях подчеркивается необходимость индивидуального подбора доз препаратов из класса СИОЗС и СИОЗСН, учитывая не только их психотропное действие, но также и вероятные побочные эффекты, особенно у пациентов с ССЗ. Так, вследствие развития множественных межлекарственных взаимодействий большинство представителей СИОЗС не следует назначать пациентам, принимающим нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты и антиагреганты, поскольку данная комбинация может приводить к увеличению риска неконтролируемых кровотечений. Помимо риска кровотечения, связанного с межлекарственным взаимодействием, СИОЗС также обладают собственным геморрагическим потенциалом, связанным с эффектами тромбоцитарного серотонина, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при назначении данных антидепрессантов пациентам с язвенной болезнью, эрозивными поражениями слизистой желудочно-кишечного тракта, циррозом и варикозно-расширенными венами пищевода. Также у пациентов с ССЗ, получающих дигоксин, наиболее часто назначаемые представители СИОЗС (флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин) могут увеличивать риск дигиталисной интоксикации в результате ингибирования в гепатоцитах ферментов цитохрома Р450. Таким образом, следует отметить, что применение антидепрессантов у пациентов с ССЗ связано с повышенным риском осложнений, вызванных как межлекарственными взаимодействиями, так и механизмами действия препаратов [1, 2, 9].

Следующими по уровню убедительности рекомендаций при ТР с целью купирования тревоги и вегетативных симптомов могут назначаться коротким курсом бензодиазепиновые транквилизаторы (диазепам, клоназепам, Феназепам и т.д.) [9–11]. Главным преимуществом препаратов данной группы является быстрое снижение интенсивности тревожной симптоматики. Однако перед их назначением необходимо тщательно собрать наркологический анамнез, поскольку пациентам с зависимостью или риском форми-

рования зависимости от психоактивных веществ данное назначение будет не целесообразно. Препараты группы бензодиазепиновых анксиолитиков могут вызвать зависимость и «синдром отмены» при резком прекращении терапии, проявляющийся ухудшением состояния и усилением тревоги. Применение бензодиазепиновых транквилизаторов ограничивается также значимыми нежелательными эффектами – выраженной седацией, головокружением, нарушением координации, снижением концентрации внимания и памяти, нарушением психомоторных функций, симптомами так называемой «когнитивной токсичности». Также не рекомендуется назначать их пожилым пациентам в связи с увеличенным риском нарушений координации и падений. Таким образом, длительность их применения необходимо ограничить 3–4 нед [9–11].

Следует отметить, что в настоящее время на смену бензодиазепиновым транквилизаторам все чаще приходят анксиолитики небензодиазепинового ряда. При оценке соотношения риск/польза у данной группы препаратов по сравнению с бензодиазепинами имеется ряд существенных преимуществ, в частности отсутствие риска формирования зависимости, «когнитивной токсичности» и возможность длительного безопасного назначения. К данному классу относят следующие препараты: гидроксизин, бупиرون, этифоксин и фабомотизол. Наиболее изученным в терапевтической практике из данной группы является фабомотизол (Афобазол, Отисифарм, Россия).

Фабомотизол – небензодиазепиновый транквилизатор, по механизму действия является селективным агонистом сигма-1-рецепторов в нервных клетках головного мозга, благодаря чему он восстанавливает физиологическое течение ГАМК-опосредованных процессов торможения в центральной нервной системе, основные клинические эффекты проявляются в виде противотревожного и легкого активирующего эффектов в сочетании с нейропротективным действием. Фабомотизол не вызывает мышечную слабость, сонливость и не обладает негативным влиянием на концентрацию внимания и память, поэтому он безопасен для пожилых пациентов. При его применении не формируются привыкание, лекарственная зависимость и не развивается «синдром отмены». Следует подчеркнуть, что эффективность и безопасность фабомотизола изучены во многих исследованиях у пациентов с ССЗ и широким спектром ТР, в том числе при длительном применении препарата [15–25].

Так, в рандомизированном исследовании показано, что добавление фабомотизола к основной терапии у женщин пожилого возраста с гипертонической болезнью II–III стадии позволяет более эффективно достигать контроля за уровнем АД, подтвержденного данными суточного мониторинга [16]. В наблюдательном исследовании за пациентами с пароксизмальной формой ФП и повышенным уровнем тревоги, проведенном в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», назначение курсовой терапии фабомотизолом в течение 17 нед приводило к достоверному уменьшению частоты развития пароксизмов, укорочению эпизодов аритмии, а также более легкой переносимости пароксизмов, уменьшению количества госпитализаций и обращений за медицинской помощью [15]. В проспективном исследовании с участием 300 пациентов с эссенциальной АГ и повышенным уровнем тревоги было показано, что длительное применение фабомотизола (в дозе 30 мг/сут в течение 4 нед, с повтором курса через каждые 2 мес в течение 1,5 года) сопровождается не только достоверно более выраженным снижением уровня систолического АД, но и уменьшением частоты госпитализаций, связанных с ССЗ,

почти в 3 раза в сравнении с пациентами, получившими только стандартную терапию АГ [22]. В ходе рандомизированного исследования с участием 145 пациентов с ИБС и АГ применение фабомотизола в сравнении с другими седативными средствами (Феназепам или комбинированные растительные препараты с фенобарбиталом) приводило к достоверному снижению числа ангинозных приступов за сутки, уменьшению количества и продолжительности эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда, наджелудочковых экстрасистол и тахикардии (по данным холтеровского мониторирования), лучшему достижению контроля АД. Анксиолитический эффект фабомотизола, проявлявшийся в уменьшении чувства «дрожи во всем теле» и чувства тревоги, раздражительности, беспокойства и нормализации сна, динамика данных симптомов была более чем в 1,3 раза более выраженной, в сравнении с группой контроля [23].

Длительное применение фабомотизола в течение 26 нед изучали у пациентов с ССЗ (АГ, ИБС, ФП) и сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами. Отмечена достоверная положительная динамика в симптомах сердечно-сосудистой патологии (снижение частоты приступов стенокардии, гипертонических кризов, эпизодов аритмии, обращений к врачам и повторных госпитализаций) по сравнению с контрольной группой, получавшей только стандартную терапию [24]. Также показано, что применение фабомотизола эффективно в том числе и у пациентов с личностными чертами в виде тревожной мнительности, неуверенности, повышенной ранимости и эмоциональной лабильности, склонности к эмоционально-стрессовым реакциям [25].

Таким образом, полученные в исследованиях результаты демонстрируют целесообразность применения фабомотизола у пациентов с ССЗ и сопутствующими тревожными состояниями как для нормализации психоэмоционального статуса, так и для улучшения течения и прогноза сердечно-сосудистой патологии. Фабомотизол применяется внутрь после еды по 10 мг (1 таблетка) 3 раза в день. Длительность курсового применения препарата составляет 4 нед, однако, при необходимости, суточную дозу препарата можно увеличить до 60 мг, а длительность лечения – до 3 мес.

Следует подчеркнуть, что пациентам с ТР при назначении препаратов рекомендована оценка их эффективности и переносимости, которая проводится на 7–14–28-й дни терапии и далее 1 раз в месяц до окончания курса лечения с целью своевременной коррекции проводимого лечения [9–11]. Также с целью более эффективного и стойкого снижения тревоги пациентам с ТР могут рекомендоваться различные виды психотерапии в комбинации с фармакотерапией. Наиболее часто при лечении ТР применяется методика когнитивно-поведенческой терапии. Когнитивный подход способствует постепенным изменениям в моделях мышления, а поведенческий подход включает обучение пациентов глубокому расслаблению и помогает снизить чувствительность к триггерам, вызывающим тревогу. Для достижения эффекта психотерапия должна осуществляться еженедельно на протяжении как минимум 8 нед.

Таким образом, ТР представляют собой один из ключевых модифицируемых психосоциальных факторов, являющихся независимыми факторами риска развития ССЗ, а также неблагоприятных исходов и смерти от сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому их выявление и своевременная коррекция в повседневной клинической практике терапевта и кардиолога являются важным условием эффективного лечения. Применение надежных и безопасных лекарственных средств для эффективной коррекции тревоги, например таких как фабомотизол, может стать перспективной стратегией ведения пациентов с ССЗ.

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 авторства. 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. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ГТР – генерализованное тревожное расстройство
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ПР – паническое расстройство
РА – расстройство адаптации
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТР – тревожное расстройство
ТФР – тревожно-фобическое расстройство
ФП – фибрилляция предсердий

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235 [Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3235
2. Драпкина О.М., Шишкова В.Н., Котова М.Б. Психоэмоциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3438 [Drapkina OM, Shishkova VN, Kotova MB. Psychoemotional risk factors of chronic non-communicable diseases in outpatient practice. Methodological recommendations for therapists. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3438 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3438
3. Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д., и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Терапевтический архив*. 2014;86(2):52-9 [Shal'nova SA, Evstifeeva SE, Deev AD, et al. The

- prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study) *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(2):52-9 (in Russian). DOI:10.17116/terarkh2014861253-60
4. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смудевич А.Б., и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология*. 2004;44(1):48-54 [Oganov RG, Olbinskaya LI, Smulevich AB, et al. Depressions and disorders of depressive spectrum in general medical practice. Results of the COMPAS program. *Kardiologiya*. 2004;44(1):48-54 (in Russian)].
 5. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Н.В., и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): первые результаты многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2005;45(11):4-11 [Chazov EI, Oganov RG, Pogosova NV. Clinico-epidemiological program of the study of depression in cardiological practice in patients with hypertension and ischemic heart disease (KOORDINATA): first results of multicenter study. *Kardiologiya*. 2005;45(11):4-11 (in Russian)].
 6. Погосова Н.В., Соколова О.Ю., Юферева Ю.М., и др. Психосоциальные факторы риска у больных АГ/ИБС: первые результаты российского многоцентрового исследования КОМЕТА. *Кардиология*. 2018;59(8):54-63 [Pogosova NV, Sokolova OYu, Yufereva YuM, et al. Psychosocial risk factors in patients with most common cardiovascular diseases such as hypertension and coronary artery disease (based on results from the Russian multicenter COMET study). *Kardiologiya*. 2018;59(8):54-63 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2019.8.n469
 7. Шишкова В.Н., Имамгаязова К.Э., Капустина Л.А. Коррекция психоэмоциональных нарушений и краткосрочный прогноз у пациентов с COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5):63-8 [Shishkova VN, Imamgayazova KE, Kapustina LA. Correction of psychoemotional disorders and short-term prognosis in patients with COVID-19. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2022;122(5):63-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202212205163
 8. Шишкова В.Н. Когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: перспективы выявления и коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):87-93 [Shishkova VN. Cognitive and emotional disorders in patients with chronic heart failure: prospects for detection and correction. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):87-93 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2022-3-87-93
 9. Психиатрия. Национальное руководство. Под ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Psikhiatriia. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. YuA Aleksandrovskogo, NG Neznanova. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
 10. Российское общество психиатров. Клинические рекомендации. Генерализованное тревожное расстройство. М., 2021 [Rossiiskoe obshchestvo psikiatrov. Klinicheskiye rekomendatsii. Generalizovannoe trevozhnoe rasstroystvo. Moscow, 2021 (in Russian)].
 11. Российское общество психиатров. Клинические рекомендации. Тревожно-фобические расстройства. М., 2021 [Rossiiskoe obshchestvo psikiatrov. Klinicheskiye rekomendatsii. Trevozhno-fobicheskiye rasstroistva. Moscow, 2021 (in Russian)].
 12. Kim JM, Stewart R, Kang HJ, et al. Long-term cardiac outcomes of depression screening, diagnosis and treatment in patients with acute coronary syndrome: the DEPACS study. *Psychol Med*. 2021;51(6):964-74. DOI:10.1017/S003329171900388X
 13. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder. *Arch Intern Med*. 2006;166:1092-7. DOI:10.1001/archinte.166.10.1092
 14. Татарский Б.А., Бисерова И.Н. Использование Афобазола при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. *Русский медицинский журнал*. 2007;9:760-6 [Tatarsky BA, Biserova IN. The use of Afobazole in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *Russian Medical Journal*. 2007;9:760-6 (in Russian)].
 15. Калинина С.Ю. Влияние анксиолитика Афобазола на эффективность лечения гипертонической болезни у пожилых женщин. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева*. 2009;4:37-42 [Kalinina SYu. The influence of the anxiolytic Afobazole on the effectiveness of treatment of hypertension in elderly women. *Review of Psychiatry and Medical Psychology Bekhtereva*. 2009;4:37-42 (in Russian)].
 16. Медведев В.Э., Троснова А.П., Добровольский А.В. Психотерапевтическая терапия тревожных расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: применение афобазола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;107(7):25-9 [Medvedev VE, Trosnova AP, Dobrovolsky AV. Psychopharmacotherapy of anxiety disorders in patients with cardiovascular diseases: the use of afobazole. *Journal of Neurology and Psychiatry named after SS Korsakov*. 2007;107(7):25-9 (in Russian)].
 17. Жидких Б.Д., Колесникова О.Е., Барбашина Т.А., и др. Влияние Афобазола на качество жизни кардиологических больных в процессе стационарного лечения. *Русский медицинский журнал*. 2007;16:1241-5 [Zhidkikh BD, Kolesnikova OE, Barbashina TA, et al. The influence of Afobazole on the quality of life of cardiac patients during inpatient treatment. *Russian Medical Journal*. 2007;16:1241-5 (in Russian)].
 18. Жидких Б. Эффективность Афобазола в лечении кардиологических больных. *Врач*. 2014;25(8):32-7 [Zhidkikh B. The effectiveness of Afobazole in the treatment of cardiac patients. *Vrach*. 2014;25(8):32-7 (in Russian)].
 19. Подхомутников В.М. Применение Афобазола у больных с инфарктом миокарда. *Consilium Medicum*. 2007;2(4):35-6 [Podkhomutnikov VM. The use of Afobazole in patients with myocardial infarction. *Consilium Medicum*. 2007;2(4):35-6 (in Russian)].
 20. Свищенко Е.П. Опыт применения препарата Афобазол у пациентов с гипертонической болезнью и паническими атаками. *Внутренняя медицина*. 2008;4(10) [Svishchenko EP. Experience of using the drug Afobazole in patients with hypertension and panic attacks. *Internal Medicine*. 2008;4(10) (in Russian)].
 21. Чумакова Е.А., Гапонова Н.И., Березина Т.Н. Оценка эффективности применения терапии Афобазолом в комплексном лечении больных артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(2):89-95 [Chumakova EA, Gaponova NI, Berezina TN. Evaluation of the effectiveness of Afobazole therapy in the complex treatment of patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(2):89-95 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2014-2-89-95
 22. Мельник М.Г., Канорский С.Г., Богочанова О.А., и др. Оценка краткосрочных эффектов Афобазола у геронтрических больных с сочетанными психосоматическими заболеваниями. *Психиатрия и психотерапевтическая терапия*. 2014;16(4):46-51 [Melnik MG, Kanorsky SG, Bogochanova OA, et al. Evaluation of short-term effects of Afobazole in geriatric patients with combined psychosomatic diseases. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2014;16(4):46-51 (in Russian)].
 23. Медведев В.Э. Терапия тревожно-депрессивных расстройств у больных терапевтического профиля. *Психиатрия и психотерапевтическая терапия*. 2015;17(1):22-30 [Medvedev VE. Therapy of anxiety-depressive disorders in patients with therapeutic profile. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2015;17(1):22-30 (in Russian)].
 24. Акарачкова Е.С., Шварков С.Б., Мамий В.И. Афобазол в терапии вегетативных проявлений тревоги и дезадаптации у больных неврологической и общесоматической практики. *Русский медицинский журнал*. 2007;15(2):100-6 [Akarachkova ES, Shvarkov SB, Mamiy VI. Afobazol in the therapy of vegetative manifestations of anxiety and maladaptation in patients with neurological and general somatic practice. *Russian Medical Journal*. 2007;15(2):100-6 (in Russian)].
 25. Классификация психических расстройств по МКБ-10. F4 Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства. ФГБНУ НЦПЗ. Режим доступа: <https://ncpz.ru/lib/1/book/14/chapter/6>. Ссылка активна на 25.02.2023 [Klassifikatsiya psikhicheskikh rasstroistv po MKB-10. F4 Nevroticheskie, svyazannye so stressom, i somatoformnye rasstroistva. FGBNU NTsPZ. Available at: <https://ncpz.ru/lib/1/book/14/chapter/6>. Accessed: 25.02.2023 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /
The article received: 28.02.2023



Реалии и перспективы применения прокинетики акотиамида в гастроэнтерологии

И.В. Маев, Д.Н. Андреев[✉], А.В. Заборовский, Е.Г. Лобанова

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

Аннотация

Акотиамида является прокинетиком принципиально нового механизма действия – антагонист мускариновых M_1 - и M_2 -рецепторов, а также ингибитор ацетилхолинэстеразы. Блокада M_1 - и M_2 -рецепторов на пресинаптической мембране нивелирует тормозное влияние по механизму обратной отрицательной связи на синтез ацетилхолина, тогда как ингибирование ацетилхолинэстеразы в синаптической щели снижает распад данного нейротрансмиттера, который представляет собой основной медиатор тонуса мышечных компонентов желудочно-кишечного тракта, увеличивая его моторную активность. В настоящее время клиническая эффективность молекулы акотиамида на популяции пациентов с функциональной диспепсией показана более чем в 10 клинических исследованиях из разных регионов мира, демонстрирующих регресс симптоматики заболевания на фоне применения данного прокинетики и улучшение качества жизни пациентов. Помимо этого комбинация акотиамида с ингибиторами протонной помпы позволяет оптимизировать тактику ведения пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Ключевые слова: прокинетики, акотиамида, функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Для цитирования: Маев И.В., Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Лобанова Е.Г. Реалии и перспективы применения прокинетики акотиамида в гастроэнтерологии. Терапевтический архив. 2023;95(8):716–721. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202396

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Current status and prospects of using the prokinetic acotiamide in gastroenterology: A review

Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev[✉], Andrew V. Zaborovsky, Elena G. Lobanova

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

Abstract

Acotiamide is a prokinetic with a novel mechanism of action – an antagonist of muscarinic M_1 and M_2 receptors and an acetylcholinesterase inhibitor. Acetylcholine is the central mediator of the tone of the muscular components of the gastrointestinal tract, increasing its motor activity. Blockade of presynaptic M_1 and M_2 receptors neutralizes the inhibitory effect of the feedback mechanism on the acetylcholine synthesis, while inhibition of acetylcholinesterase in the synaptic cleft reduces the acetylcholine degradation. Currently, the clinical efficacy of acotiamide in the population of patients with functional dyspepsia is demonstrated in more than 10 clinical studies in different regions of the world, demonstrating a reduction of the symptoms of the disease during treatment with this agent and an improvement in the quality of life of patients. In addition, the combination of acotiamide with proton pump inhibitors optimizes the management of patients with gastroesophageal reflux disease.

Keywords: prokinetics, acotiamide, functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease

For citation: Maev IV, Andreev DN, Zaborovsky AV, Lobanova EG. Current status and prospects of using the prokinetic acotiamide in gastroenterology: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(8):716–721. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202396

Введение

С современных позиций прокинетики – это лекарственные средства, которые усиливают и координируют мышечные сокращения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 2]. Прокинетики представляют собой химически и фармакологически гетерогенную группу препаратов. При этом основным механизмом их действия считается стимуляция высвобождения ацетилхолина из моторных нейронов межмышечного сплетения [3, 4]. Для реализации этой функции прокинетики могут воздействовать на различные рецепторные компоненты

нейрональной связи, регулирующей функцию моторных нейронов межмышечного сплетения. Так, прокинетики могут стимулировать холинергические интернейроны, обладая агонистическим действием по отношению к серотониновым 5-HT_4 -рецепторам, или блокировать ингибирующее воздействие дофаминергических нейронов, обладая антагонистическим действием по отношению к дофаминовым D_2 -рецепторам [3, 4]. В свою очередь, ацетилхолин, являясь основным медиатором тонуса мышечных компонентов ЖКТ, увеличивает его моторную активность (рис. 1) [3, 5, 6].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

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

Заборовский Андрей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии. ORCID: 0000-0002-7923-9916

Лобанова Елена Георгиевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии. ORCID: 0000-0002-3426-1853

[✉]Dmitry N. Andreev. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

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

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

Elena G. Lobanova. ORCID: 0000-0002-3426-1853

В современной клинической гастроэнтерологии прокинетики наиболее часто применяются при таких заболеваниях, как функциональная диспепсия (ФД) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [7]. Эффективность данной группы препаратов у пациентов с ФД подтверждена рядом исследований. В частности, в метаанализе из Кокрановской библиотеки, обобщившем результаты 24 исследований (3178 пациентов), эффективность прокинетики в лечении ФД составила 57%, что достоверно превышало таковую при приеме плацебо (47%) [8]. Последний метаанализ, опубликованный в 2019 г., включивший 38 исследований, также продемонстрировал эффективность этой группы препаратов в купировании симптомов ФД (отношение шансов 0,81, 95% доверительный интервал – ДИ 0,74–0,89) [9]. В рамках терапии ГЭРБ показано, что комбинированная терапия с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) и прокинетики оказывается эффективнее в купировании симптоматики ГЭРБ, чем монотерапия ИПП. В частности, недавний метаанализ L. Xi и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 14 исследований (1437 пациентов), продемонстрировал, что добавление прокинетики к ИПП способствует более выраженному регрессу симптоматики заболевания в сравнении с монотерапией ИПП (отношение шансов 1,185, 95 ДИ 1,042–1,348; $p=0,010$) [10].

В России среди препаратов с прокинетики наиболее широко распространение в настоящее время получили домперидон и итоприд. Вместе с тем в 2023 г. в нашей стране зарегистрирован прокинетик принципиально нового механизма действия, являющийся антагонистом мускариновых M_1 - и M_2 -рецепторов, а также ингибитором ацетилхолинэстеразы (АХЭ), – акотиамида (Диспевикт®, Д-р Редди'с Лабораторис Лтд, Индия).

Цель статьи – систематизация данных о фармакологических эффектах и клинической эффективности акотиамида.

Фармакологические эффекты

С точки зрения механизма действия акотиамида является антагонистом мускариновых ацетилхолиновых рецепторов (M -рецепторов) типа 1 и 2, а также обратимым ингибитором АХЭ [11–14]. Блокада M_1 - и M_2 -рецепторов на пресинаптической мембране нивелирует тормозное влияние по механизму обратной отрицательной связи на синтез ацетилхолина, тогда как ингибирование АХЭ в синаптической щели снижает распад данного нейромедиатора (рис. 2). Медианная ингибирующая концентрация (median inhibitory concentration, IC50) акотиамида в отношении АХЭ человека составляет 3 мкмоль/л [13]. Константа ингибирования (inhibition constant, Ki) акотиамида в отношении M_1 - и M_2 -холинорецепторов человека составляет 27 и 31 мкмоль/л соответственно, что позволяет расценивать участие данного механизма в ослаблении эффектов, обусловленных ингибированием АХЭ [15]. Такой фармакологический профиль акотиамида позволяет ему нормализовать адаптивную релаксацию желудка, улучшить accommodation фундального отдела и опорожнение желудка и уменьшить выраженность симптомов постпрандиального дистресс-синдрома (ПДС) [16].

Акотиамида ингибирует активность АХЭ и M_1 - и M_2 -холинорецепторов, что приводит к усилению индуцированного ацетилхолином сокращения и подвижности антрального отдела и тела желудка, тем самым увеличивая постпрандиальную моторику антрального отдела, улучшая моторику антрального отдела и опорожнение желудка при задержке пищи [15]. В доклинических исследованиях *in vivo* акотиамида стимулировал постпрандиальную моторику в га-

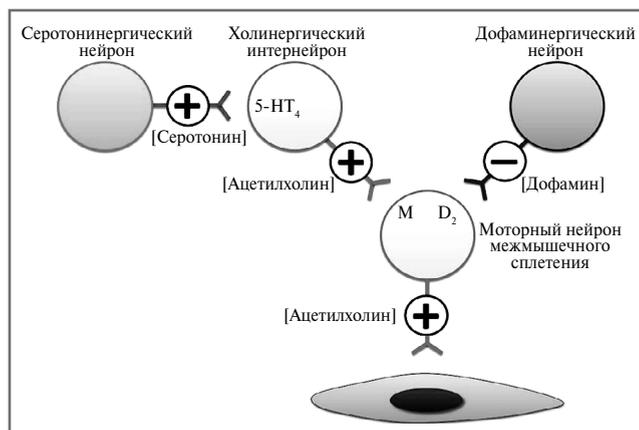


Рис. 1. Схематическая модель межнейрональных связей, задействованных в регуляции функции моторных нейронов межмышечного сплетения.

Fig. 1. Schematic model of interneuronal connections involved in the regulation of intermuscular plexus motor neuron function.

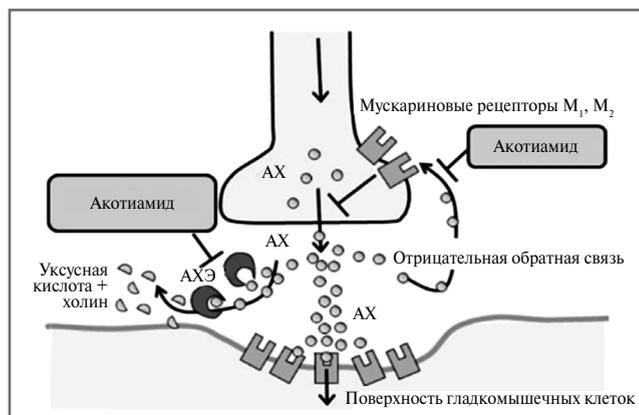


Рис. 2. Механизм действия акотиамида.

Примечание. АХ – ацетилхолин.

Fig. 2. Mechanism of action of acotiamide.

стродуоденальной области и/или ободочной кишке и ускорял замедленное, но не нормальное опорожнение желудка [17, 18].

Другим важным фармакологическим эффектом акотиамида является его способность повышать уровень грелина в плазме крови [19]. Данное свойство особенно актуально у пациентов с ФД, так как именно нарушение синтеза ацилированного грелина (активная форма молекулы) в организме человека рассматривается как один из механизмов развития данного заболевания [20–22].

Клиническая эффективность: ФД

Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.) под термином ФД понимают наличие одного и более симптомов у пациента: боль или жжение в эпигастрии, чувство переполнения в эпигастрии или ранее насыщение при отсутствии данных об органической (вторичной) патологии, способной объяснить эти симптомы [23, 24]. Выраженность клинических проявлений ФД, а также характерное хроническое течение заболевания оказывают существенное влияние на качество жизни больных, а также сопряжены с прямыми и косвенными экономическими затратами [25, 26]. Общемировая распространенность истинной

ФД среди взрослого населения составляет около 16% (примерно 1,25 млрд человек), но существенно варьирует между популяциями [27]. В РФ, по данным мультинационального исследования A. Sreber и соавт. (2020 г.), полученным при использовании интернет-опроса респондентов, частота ФД составляет 10,3% (95% ДИ 9,0–11,6) [28].

Эффективность акотиамида в лечении пациентов с ФД неоднократно показана в клинических исследованиях. Так, еще в раннем метаанализе G. Xiao и соавт. (2014 г.) продемонстрировано, что у больных, принимавших акотиамид, суммарный относительный риск (ОР) для общего уменьшения выраженности симптомов ФД составил 1,29 (95% ДИ 1,19–1,40; $p < 0,00001$; $I^2 = 15\%$) по сравнению с показателем у пациентов, принимавших плацебо. После приема акотиамида наблюдали уменьшение выраженности симптомов у больных с ПДС (ОР 1,29, 95% ДИ 1,09–1,53; $p = 0,003$; $I^2 = 0\%$). Суммарный ОР у пациентов с эпигастральным болевым синдромом составил 0,92 (95% ДИ 0,76–1,11; $p = 0,39$; $I^2 = 0\%$). Прием акотиамида в дозе 100 мг 3 раза в день также эффективен в отношении устранения отдельных симптомов у пациентов с ФД по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. Таким образом, прием акотиамида перорально в дозе 100 мг 3 раза в день приводит к уменьшению тяжести симптомов у больных ФД, особенно с ПДС, и может быть надежным методом лечения ФД [29].

На настоящий момент клиническая эффективность молекулы акотиамида на популяции пациентов с ФД показана в 11 клинических исследованиях из разных регионов мира, демонстрирующих регресс симптоматики заболевания на фоне применения данного прокинетики и улучшение качества жизни (табл. 1).

Отдельно хотелось бы представить результаты первой российской работы по данному направлению рандомизированного дизайна, выполненной И.Г. Бакулиным и соавт. (2023 г.) на популяции 389 пациентов [38]. Данное исследование продемонстрировало, что через 4 нед ответ на терапию (по 7-балльной шкале Лайкерта) отмечался у 143/193 (74,1%) пациентов группы акотиамида по сравнению с 98/189 (51,9%) пациентами группы плацебо ($p < 0,001$). На фоне терапии акотиамидом, в отличие от плацебо, наблюдалась полная редукция и облегчение некоторых симптомов ФД с ПДС, а именно: «причиняющее беспокойство ощущение переполнения после приема обычного объема пищи, влияющее на повседневную активность», «причиняющее беспокойство ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи)» и «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия». Также после применения акотиамида отмечалось улучшение клинического состояния и качества жизни у 172/194 (88,7%) пациентов по сравнению с 131/189 (69,3%) пациентом группы плацебо ($p < 0,001$). Частота развития нежелательных явлений в группе акотиамида не отличалась от частоты в группе плацебо [38].

Стоит отметить, что, учитывая значимую доказательную базу эффективности акотиамида у пациентов с ФД, данный препарат включен в последние клинические рекомендации Японского общества гастроэнтерологов (2021 г.): «для первой линии терапии ФД рекомендовано применение ингибитора АХЭ акотиамида [сильная рекомендация (100%), уровень доказательности А]» [39]. Помимо этого акотиамид отмечен в числе прокинетики, которые могут быть эффективны в качестве 1-й линии терапии ФД, в последних рекомендациях Британского общества гастроэнтерологов (2022 г.) [40].

Клиническая эффективность: ГЭРБ

ГЭРБ – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и в ряде случаев дуоденального содержимого, повреждающего слизистую оболочку дистального отдела пищевода, а также индуцирующего клиническую симптоматику заболевания (изжога и регургитация) [41, 42]. Выраженная полиморфность клинических проявлений ГЭРБ, а также характерное хроническое течение оказывают существенное негативное влияние на качество жизни больных [43, 44]. Согласно последнему метаанализу J. Nirwan и соавт. (2020 г.), обобщившему результаты 102 исследований, глобальная распространенность ГЭРБ составляет 13,98% (95% ДИ 12,47–15,56%) [45]. Недавно опубликованное многоцентровое исследование распространенности симптомов ГЭРБ у пациентов поликлиники РФ с использованием опросника клиники Мэйо показало, что в крупной выборке респондентов ($n = 6132$) частота заболевания составила 34,2% [46].

На сегодняшний день в ряде исследований установлена эффективность комбинированной терапии ИПП и прокинетики у пациентов с ГЭРБ, особенно в случае рефрактерной симптоматики заболевания [10, 47–49]. В случае с акотиамидом также несколько работ свидетельствуют о повышении эффективности регресса симптоматики ГЭРБ при использовании комбинации с ИПП. В частности, наиболее показательным является рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Н. Yamashita и соавт. (2019 г.), в рамках которого сравнили эффективность применения комбинированной терапии ИПП и акотиамидом у пациентов с ГЭРБ [50]. В исследовании участвовали 70 пациентов с доказанной ГЭРБ (всем пациентам выполняли фиброгастроэзофагоскопию), которых случайным образом разделили на группы лечения: в 1-й группе больные ($n = 35$) получали комбинированную терапию акотиамидом в дозе 300 мг/сут и ИПП в течение 2 нед, во 2-й группе ($n = 35$) – монотерапию ИПП в течение 2 нед. Через 2 нед исследования у 28,6% пациентов из группы комбинированного применения акотиамида и ИПП отметили снижение тяжести клинических симптомов, которое было статистически незначимо выраженнее, чем у больных из группы монотерапии ИПП, – 14,3% пациентов ($p = 0,145$). Однако в субпопуляции пациентов с неэрозивной ГЭРБ ($n = 55$) число пациентов со снижением выраженности клинических симптомов в группе комбинированного применения составило 29,6%, что было статистически значимо больше, чем в группе применения монотерапии ИПП, – 7,1% ($p = 0,03$) [50].

Заключение

Таким образом, акотиамид является прокинетики принципно нового механизма действия, антагонистом мускариновых M_1 - и M_2 -рецепторов, а также ингибитором АХЭ. Блокада M_1 - и M_2 -рецепторов на пресинаптической мембране нивелирует тормозное влияние по механизму обратной отрицательной связи на синтез ацетилхолина, тогда как ингибирование АХЭ в синаптической щели снижает распад данного нейротрансмиттера, который представляет собой основной медиатор тонуса мышечных компонентов ЖКТ, увеличивая его моторную активность. В настоящее время клиническая эффективность молекулы акотиамида на популяции пациентов с ФД показана более

Таблица 1. Обзор клинических исследований по применению акотиамида у пациентов с ФД**Table 1. Summary of clinical studies on acotiamide in patients with functional disorders**

Автор, год, ссылка	Число пациентов	Дозировка акотиамида, мг/сут	Результаты
Рандомизированное исследование II фазы [15]	127	150/300/900	Частота улучшений симптомов ФД выше при приеме акотиамида в дозе 150, 300, 900 мг/сут (75,0, 84,8 и 76,7%) по сравнению с плацебо (64,5%)
K. Matsueda и соавт., 2010 [30]	323	300/900	Частота улучшения ФД была наиболее высокой в группе акотиамида 300 мг/сут в обоих исследованиях
	462	150/300/900	
K. Matsueda и соавт., 2011 [31]	408	300	Частота улучшения состояния пациентов на 1-й неделе составила 26,1%, на 8-й неделе – 60,6%. Частота полного устранения 3 симптомов ФД увеличивалась до 8 нед
K. Matsueda и соавт., 2012 [16]	892	300	Акотиамид был статистически значимо эффективнее плацебо в отношении частоты улучшения симптомов ФД и полного устранения 3 симптомов ФД
H. Kusunoki и соавт., 2012 [32]	37	300	Общее улучшение симптомов ФД наблюдалось у 31,6% пациентов из группы акотиамида (16,7% в группе плацебо)
S. Shinozaki и соавт., 2016 [33]	51	300	Акотиамид улучшал качество жизни при синдроме эпигастральной боли и ПДС
K. Muta и соавт., 2016 [34]	29	300	Выраженность симптомов, связанных с рефлюксом и ФД, одинаково снижалась при лечении акотиамидом у пациентов с нарушениями моторики пищевода
S. Shinozaki и соавт., 2017 [35]	79	–	Прием акотиамида в течение 1 года ассоциировался со значимым снижением частоты рецидивов ФД
J. Tack и соавт., 2018 [36]	168	300	Показана долгосрочная безопасность акотиамида. Препарат улучшал симптомы ФД, качество жизни и работоспособность пациентов
K. Mizukami и соавт., 2020 [37]	20	300	Применение акотиамида не влияет на обнаружение <i>Helicobacter pylori</i> , но в то же время может способствовать уменьшению симптомов ФД в ходе эрадикационной терапии
И.Г. Бакулин и соавт., 2023 [38]	389	300	Через 4 нед ответ на терапию отмечался у 143/193 (74,1%) пациентов группы акотиамида по сравнению с 98/189 (51,9%) пациентами группы плацебо ($p < 0,001$)

чем в 10 клинических исследованиях из разных регионов мира, демонстрирующих регресс симптоматики заболевания на фоне применения данного прокинетики и улучшение качества жизни пациентов. Помимо этого комбинация акотиамида с ИПП позволяет оптимизировать тактику ведения пациентов с симптомами 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 публи-

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

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

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

АХЭ – ацетилхолинэстераза
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИПП – ингибитор протонной помпы
ОР – относительный риск
ПДС – постпрандиальный дистресс-синдром
ФД – функциональная диспепсия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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)].
2. Ахмедов В.А. Моторные нарушения пищеварительного тракта: терапия прокинетики. РМЖ. *Медицинское обозрение*. 2022;6(5):252-7 [Akhmedov VA. Gastrointestinal motor disorders: treatment with prokinetics. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(5):252-8 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2022-6-5-252-258
3. Goodman LS, Gilman A, Brunton LL, et al. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
4. Galligan J. Pharmacology of synaptic transmission in the enteric nervous system. *Curr Opin Pharmacol*. 2002;2(6):623-9. DOI:10.1016/s1471-4892(02)00212-6
5. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., и др. Терапевтическая роль прокинетики препаратов в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет*. 2014;(4):66-70 [Mayev IV, Dicheva DT, Andreev DN, et al. Therapeutic role of prokinetic drugs in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(4):66-71 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2014-4-66-71
6. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8(6):690-6. DOI:10.1016/j.coph.2008.09.009
7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Фармакотерапия заболеваний верхних отделов ЖКТ. М.: ООО «Группа Ремедиум», 2021 [Maev IV, Andreev DN, Kucheriavii IuA. *Farmakoterapiia zabolevaniy verkhnikh otdelov ZhKT*. Moscow: ООО «Группа Ремедиум», 2021 (in Russian)].
8. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD001960. DOI:10.1002/14651858.CD001960.pub3
9. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, et al. Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(2):233-43.
10. Xi L, Zhu J, Zhang H, et al. The treatment efficacy of adding prokinetics to PPIs for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Esophagus*. 2021;18(1):144-51. DOI:10.1007/s10388-020-00753-6
11. Doi Y, Murasaki O, Kaibara M, et al. Characterization of functional effects of Z-338, a novel gastropromotkinetic agent, on the muscarinic M1, M2, and M3 receptors expressed in *Xenopus oocytes*. *Eur J Pharmacol*. 2004;505(1-3):31-5. DOI:10.1016/j.ejphar.2004.10.003
12. Ogishima M, Kaibara M, Ueki S, et al. Z-338 facilitates acetylcholine release from enteric neurons due to blockade of muscarinic autoreceptors in guinea pig stomach. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;294(1):33-7.
13. Matsunaga Y, Tanaka T, Yoshinaga K, et al. Acotiamide hydrochloride (Z-338), a new selective acetylcholinesterase inhibitor, enhances gastric motility without prolonging QT interval in dogs: comparison with cisapride, itopride, and mosapride. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;336(3):791-800. DOI:10.1124/jpet.110.174847
14. Kawachi M, Matsunaga Y, Tanaka T, et al. Acotiamide hydrochloride (Z-338) enhances gastric motility and emptying by inhibiting acetylcholinesterase activity in rats. *Eur J Pharmacol*. 2011;666(1-3):218-25. DOI:10.1016/j.ejphar.2011.05.049
15. Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. Report on the deliberation results (Acofide tablets 100 mg). Available at: <https://www.pmda.go.jp/files/000153467.pdf>. Accessed: 13.06.2023.
16. Matsueda K, Hongo M, Tack J, et al. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut*. 2012;61(6):821-8. DOI:10.1136/gutjnl-2011-301454
17. Matsunaga Y, Kawachi M, Hori Y, et al. Influence of acotiamide hydrochloride hydrate, a drug for the treatment of functional dyspepsia, on the antisecretory effect of acid suppressants in rats. *Japanese Pharmacology and Therapeutics*. 2013;41(7):655-60.
18. Nagahama K, Matsunaga Y, Kawachi M, et al. Acotiamide, a new orally active acetylcholinesterase inhibitor, stimulates gastrointestinal motor activity in conscious dogs. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(6):e566-e256.
19. Yamawaki H, Futagami S, Kawagoe T, et al. Improvement of meal-related symptoms and epigastric pain in patients with functional dyspepsia treated with acotiamide was associated with acylated ghrelin levels in Japan. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(7):1037-47. DOI:10.1111/nmo.12805
20. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4753-8. DOI:10.1210/jcem.86.10.7885
21. Yagi T, Asakawa A, Ueda H, et al. The role of ghrelin in patients with functional dyspepsia and its potential clinical relevance (Review). *Int J Mol Med*. 2013;32(3):523-31. DOI:10.3892/ijmm.2013.1418
22. Shindo T, Futagami S, Hiratsuka T, et al. Comparison of gastric emptying and plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia and non-erosive reflux disease. *Digestion*. 2009;79(2):65-72. DOI:10.1159/000205740
23. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: эпидемиология, классификация, этиопатогенез, диагностика и лечение: научное досье. М.: ООО «СТ-Принт», 2015 [Maev IV, Kucheriavii IuA, Andreev DN. *Funktsional'naiia dispepsiia: epidemiologiia, klassifikatsiia, etiopatogenez, diagnostika i lechenie: nauchnoe dos'e*. Moscow: ООО «СТ-Принт», 2015 (in Russian)].
24. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92.
25. Маев И.В., Дичева Д.Т., Щегланова М.П., и др. Функциональная диспепсия в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2016;2:5-10 [Maev IV, Dicheva DT, Shcheglanova MP, et al. Functional dyspepsia in the context of the 2016 Rome IV updates. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2016;2:5-10 (in Russian)].
26. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., и др. Функциональная диспепсия: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник МВД*. 2013;4:38-45 [Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT, et al. *Funktsional'naiia dispepsiia: sovremennoe sostoiianie problemy. Meditsinskiy vestnik MVD*. 2013;4:38-45 (in Russian)].
27. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, et al. Functional dyspepsia. *Lancet*. 2020;396(10263):1689-702. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30469-4
28. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99-114.e3. DOI:10.1053/j.gastro.2020.04.014
29. Xiao G, Xie X, Fan J, et al. Efficacy and safety of acotiamide for the treatment of functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Scientific World Journal*. 2014;2014:541950. DOI:10.1155/2014/541950
30. Matsueda K, Hongo M, Tack J, et al. Clinical trial: dose-dependent therapeutic efficacy of acotiamide hydrochloride (Z-338) in patients with functional dyspepsia – 100 mg t.i.d. is an optimal dosage. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(6):618-e173. DOI:10.1111/j.1365-2982.2009.01449.x
31. Matsueda K, Hongo M, Ushijima S, Akiho H. A long-term study of acotiamide in patients with functional dyspepsia: results from an open-label phase III trial in Japan on efficacy, safety and pattern of administration. *Digestion*. 2011;84(4):261-8. DOI:10.1159/000332404
32. Kusunoki H, Haruma K, Manabe N, et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(6):540-5.e250-1. DOI:10.1111/j.1365-2982.2012.01897.x
33. Shinozaki S, Osawa H, Sakamoto H, et al. The effect of acotiamide on epigastric pain syndrome and postprandial distress syndrome in patients with functional dyspepsia. *J Med Invest*. 2016;63(3-4):230-5. DOI:10.2152/jmi.63.230
34. Muta K, Ihara E, Fukaura K, et al. Effects of Acotiamide on the Esophageal Motility Function in Patients with Esophageal Motility Disorders: A Pilot Study. *Digestion*. 2016;94(1):9-16. DOI:10.1159/000447010
35. Shinozaki S, Osawa H, Sakamoto H, et al. Adherence to an acotiamide therapeutic regimen improves long-term outcomes in patients with functional dyspepsia. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017;26(4):345-50. DOI:10.15403/jgld.2014.1121.264.ski
36. Tack J, Pokrotnieks J, Urbonas G, et al. Long-term safety and efficacy of acotiamide in functional dyspepsia (postprandial distress syndrome) – results from the European phase 3 open-label safety trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(6):e13284. DOI:10.1111/nmo.13284

37. Mizukami K, Katsuta M, Okamoto K, et al. Influence of acotiamide on 13C-urea breath test for Helicobacter pylori diagnosis. *J Clin Biochem Nutr.* 2020;67(3):332-7. DOI:10.3164/jcbn.20-17
38. Бакулин И.Г., Хлынов И.Б., Саблин О.А., и др. Клиническая эффективность применения акотиамида у пациентов с функциональной диспепсией: результаты многоцентрового исследования. *Медицинский совет.* 2023;(13):108-15 [Bakulin IG, Khlynov IB, Sablin OA, et al. Clinical efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia: results of a multicenter study. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2023;(13):108-15 (in Russian)]. DOI:10.21518/ms2023-253
39. Miwa H, Nagahara A, Asakawa A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia 2021. *J Gastroenterol.* 2022;57(2):47-61. DOI:10.1007/s00535-021-01843-7
40. Black CJ, Paine PA, Agrawal A, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut.* 2022;71(9):1697-723. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327737
41. 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
42. Маев И.В., Юренев Г.Л., Вьючнова Е.С., и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Maev IV, Iurenev GL, V'uchnova ES, et al. *Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni.* Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
43. Maleki I, Masoudzadeh A, Khalilian A, Daheshpour E. Quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease in an Iranian population. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2013;6(2):96-100.
44. Gorczyca R, Pardak P, Pękala A, Filip R. Impact of gastroesophageal reflux disease on the quality of life of Polish patients. *World J Clin Cases.* 2019;7(12):1421-9. DOI:10.12998/wjcc.v7.i12.1421
45. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):5814. DOI:10.1038/s41598-020-62795-1
46. 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
47. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет.* 2012;(2):56-60 [Maev IV, Dicheva DT, Andreev DN. *Vozmozhnosti primeneniia domperidona v kompleksnoi terapii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni.* *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2012;(2):56-60 (in Russian)].
48. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* 2013;2:9-14 [Andreev DN, Kucheriavii YuA. *Perspektivy lecheniia gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni.* *Consilium Medicum. Gastroenterologiya.* 2013;2:9-14 (in Russian)].
49. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2014;2:15-24 [Kucheriavii YuA, Andreev DN. *Perspektivy lecheniia bol'nykh s kislotozavisimymi zabolevaniiami.* *Klin. perspektivy gastroenterol., gepatol.* 2014;2:15-24 (in Russian)].
50. Yamashita H, Okada A, Naora K, et al. Adding acotiamide to gastric acid inhibitors is effective for treating refractory symptoms in patients with non-erosive reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2019;64(3):823-31. DOI:10.1007/s10620-018-5377-9

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.08.2023



3 июля 2023 г., Москва

Резолюция

Бремя COVID-19 в гетерогенной популяции иммунокомпрометированных пациентов – реалии постпандемии

Экспертный совет

С.Н. Авдеев¹, В.П. Чуланов^{1,2}, Е.И. Алексеева^{1,3}, О.А. Алешина⁴, А.В. Березников^{5,6}, О.Н. Котенко^{7,8}, А.М. Лила^{9,10}, З.Ю. Мутовина^{7,11}, Е.Н. Паровичникова⁴, Д.С. Фомина^{1,7}, Н.Ф. Фролова^{7,12}, А.О. Шевченко^{1,8,13}¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» Минздрава России, Москва, Россия;³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;⁵ООО «АльфаСтрахование-ОМС», Москва, Россия;⁶ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», Москва, Россия;⁷ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;⁸ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;⁹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;¹⁰ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;¹¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;¹²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;¹³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Россия**Председатели совета:** С.Н. Авдеев, В.П. Чуланов

Аннотация

3 июля 2023 г. в Москве состоялся междисциплинарный Совет экспертов с ведущими специалистами в области пульмонологии, ревматологии, гематологии, онкологии, нефрологии, аллергологии-иммунологии, трансплантологии и инфекционных болезней. Целью заседания было обсуждение текущей клинко-эпидемиологической ситуации, связанной с COVID-19, актуальности профилактики заболевания для пациентов из групп высокого риска. Экспертами рассмотрены следующие вопросы: 1) бремя заболевания COVID-19 в 2023 г. для пациентов со сниженным иммунным статусом в различных терапевтических областях; 2) место пассивной иммунизации моноклональными антителами как метода профилактики COVID-19 среди иммунокомпрометированных пациентов; 3) необходимые условия для внедрения пассивной иммунизации иммунокомпрометированных пациентов в рутинную практику.

Ключевые слова: COVID-19, иммунитет, пассивная иммунизация, моноклональные антитела**Для цитирования:** Авдеев С.Н., Чуланов В.П., Алексеева Е.И., Алешина О.А., Березников А.В., Котенко О.Н., Лила А.М., Мутовина З.Ю., Паровичникова Е.Н., Фомина Д.С., Фролова Н.Ф., Шевченко А.О. Бремя COVID-19 в гетерогенной популяции иммунокомпрометированных пациентов – реалии постпандемии. Терапевтический архив. 2023;95(8):722–729. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202391

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Авдеев Сергей Николаевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. клиники пульмонологии и респираторной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), гл. внештатный специалист-пульмонолог Минздрава России. E-mail: serg_avdeev@list.ru; ORCID: 0000-0002-5999-2150

✉ **Sergey N. Avdeev.** E-mail: serg_avdeev@list.ru; ORCID: 0000-0002-5999-2150

Чуланов Владимир Петрович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зам. дир. по научной работе и инновационному развитию ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», гл. внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6303-9293

Vladimir P. Chulanov. ORCID: 0000-0001-6303-9293

Алексеева Екатерина Иосифовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зав. ревматологическим отд-нием ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», гл. внештатный детский специалист-ревматолог Минздрава России. ORCID: 0000-0002-3874-4721

Ekaterina I. Alexeeva. ORCID: 0000-0002-3874-4721

July 3, 2023, Moscow, Russian Federation

Resolution

The burden of COVID-19 in a heterogeneous population of immunocompromised patients – realities of the postpandemic

Council of Experts

Sergey N. Avdeev¹, Vladimir P. Chulanov^{1,2}, Ekaterina I. Alexeeva^{1,3}, Olga A. Aleshina⁴, Aleksey V. Bereznikov^{5,6}, Oleg N. Kotenko^{7,8}, Aleksander M. Lila^{9,10}, Zinaida Yu. Mutovina^{7,11}, Elena N. Parovichnikova⁴, Daria S. Fomina^{1,7}, Nadiya F. Frolova^{7,12}, Aleksey O. Shevchenko^{1,8,13}

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

²National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia;

³National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

⁴National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

⁵AlfaStrakhovanie-OMS LLC, Moscow, Russia;

⁶ROSBIOTECH University, Moscow, Russia;

⁷City Clinical Hospital N°52, Moscow, Russia;

⁸Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

¹⁰Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

¹¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

¹²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

¹³Shumakov National Medical Research Center for Transplantation and Artificial Organs, Moscow, Russia

Abstract

On July 3, 2023, an interdisciplinary Council of Experts “The burden of COVID-19 in a heterogeneous population of immunocompromised patients – post-pandemic realities” was held in Moscow with leading experts in pulmonology, rheumatology, hematology, oncology, nephrology, allergology-immunology, transplantation, and infectious diseases. The aim of the meeting was to discuss the current clinical and epidemiologic situation related to COVID-19, the relevance of disease prevention strategies for high-risk patients. The experts addressed the following issues: 1) the disease burden of COVID-19 in 2023 for patients with immunodeficiency in different therapeutic areas; 2) the place of passive immunization with monoclonal antibodies as a method of COVID-19 prophylaxis among immunocompromised patients; 3) prerequisites for the inclusion of passive immunization of immunocompromised patients into routine clinical practice.

Keywords: COVID-19, immunity, passive immunization, monoclonal antibodies

For citation: Avdeev SN, Chulanov VP, Alexeeva EI, Aleshina OA, Bereznikov AV, Kotenko ON, Lila AM, Mutovina ZYu, Parovichnikova EN, Fomina DS, Frolova NF, Shevchenko AO. The burden of COVID-19 in a heterogeneous population of immunocompromised patients – realities of the postpandemic. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(8):722–729. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202391

Информация об авторах / Information about the authors

Алешина Ольга Александровна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0001-9924-0204

Olga A. Aleshina. ORCID: 0000-0001-9924-0204

Березников Алексей Васильевич – д-р мед. наук, медицинский дир. ООО «АльфаСтрахование-ОМС», доц. каф. диетологии ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», рук. рабочей группы по организации ОМС Всероссийского союза страховщиков. ORCID: 0000-0003-1432-9467

Aleksey V. Bereznikov. ORCID: 0000-0003-1432-9467

Котенко Олег Николаевич – канд. мед. наук, рук. Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ №52», доц. каф. общей терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», гл. внештатный специалист-нефролог ЦФО и Департамента здравоохранения г. Москвы. ORCID: 0000-0001-8264-7374

Oleg N. Kotenko. ORCID: 0000-0001-8264-7374

Лила Александр Михайлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, гл. внештатный специалист-ревматолог Минздрава России. ORCID: 0000-0002-6068-3080

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

Мутвина Зинаида Юрьевна – канд. мед. наук, зав. ревматологическим отд.-нием ГБУЗ «ГКБ №52», доц. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА. ORCID: 0000-0001-5809-6015

Zinaida Yu. Mutovina. ORCID: 0000-0001-5809-6015

Паровичникова Елена Николаевна – д-р мед. наук, ген. дир. ФГБУ «НМИЦ гематологии», гл. внештатный специалист-гематолог Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6177-3566

Elena N. Parovichnikova. ORCID: 0000-0001-6177-3566

В общемировом масштабе COVID-19 продолжает оказывать значительное негативное влияние на здоровье населения – «каждые 3 минуты COVID-19 уносит жизнь человека» [1], а локальные вспышки заболеваемости могут значительно усугубить показатели госпитализации и летальных исходов в отдельных странах. В Российской Федерации за последние 6 мес (23 декабря 2022 г. – 21 июня 2023 г.) официально выявлено 1 210 107 случаев COVID-19, при этом зафиксировано 6216 летальных исходов коронавирусной инфекции, что составляет 0,51% показатель летальности в общей популяции [2]. Инфекция COVID-19, вызванная штаммом Омикрон и его вариантами, для общей популяции может не представлять те риски, которые наблюдались в волну Дельта и ранее. Однако пациенты со сниженным иммунитетом по-прежнему находятся в зоне высокого риска тяжелого течения заболевания и смерти [3]. Среди больных с нарушением иммунного ответа могут наблюдаться случаи персистирующей инфекции SARS-CoV-2 и неэффективности лечения с выделением вируса в течение 335 дней [4]. Следует помнить, что продолжительная инфекция у пациента с иммунодефицитом может стимулировать эволюцию коронавируса с появлением более вирулентных и трансмиссивных вариантов, приводя к новым вспышкам заболеваемости [5].

Вакцинация является значимым и необходимым фактором снижения уровня заболеваемости, риска тяжелого течения и летальности вследствие COVID-19, но иммунокомпromетированные лица часто не могут дать адекватный ответ на данный вид иммунизации даже после бустерных (дополнительных 3, 4 доз) введений – до 45% пациентов не обеспечены защитными титрами антител [6], а качество антител у данной категории пациентов значимо ниже в рамках оценки нейтрализующей активности к вирусу SARS-CoV-2 [7].

В среднем 3% пациентов в популяции имеют иммунодефицитное состояние, но при рассмотрении структуры госпитализации среди вакцинированных пациентов их доля составляет 20%, что является подтверждением актуализации бремени заболевания для данной группы лиц [8–10].

По данным Всероссийского союза пациентов и проведенного под его эгидой анализа ответов 542 пациентов с иммунодефицитными состояниями, выявлено, что более 1/2 опрошенных отказались прививаться от COVID-19, что, без сомнения, негативно влияет на риски среди этой группы пациентов [11].

Результаты широкомасштабных исследований и мультинационального регистра (COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry, C19-GRA), в которые включены большие когорты пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), и их метаанализ подтверждают положение о более высоком риске инфицирования и неблагоприятных исходов COVID-19 у больных с ИВРЗ, чем в общей популяции, с поправкой на возраст, этнические факторы и наличие сопутствующих заболеваний [12]. Пациенты с ИВРЗ являются приоритетной группой для вакцинации против COVID-19, однако адекватность иммунологического ответа у данной категории больных может быть недостаточно высокой вследствие применения иммуносупрессивных препаратов для лечения основного заболевания [12]. К лекарственным препаратам, в значительной мере снижающим вероятность сероконверсии после вакцинации, относятся ритуксимаб, метотрексат, абатацепт [13, 14].

С течением времени после объявления Всемирной организацией здравоохранения пандемии стало очевидно, что эволюция коронавируса приводит к изменению восприимчивости и тяжести инфекции в педиатрической популяции. Крупный обзор структуры заболеваемости и клинических исходов COVID-19 среди детей, проведенный методом анализа 229 публикаций с января 2020 по июль 2022 г., продемонстрировал, что появление высококонтагиозного штамма Омикрон и его многочисленных вариантов негативно отразилось на уровне подтвержденных случаев COVID-19, госпитализаций, случаев тяжелого течения и отдаленных последствий заболевания в педиатрической популяции [15].

Распространенность COVID-19 среди детей варьирует в разных странах и может составлять до 22,5% от общего числа подтвержденных случаев [16]. Особое внимание следует уделить тяжелым последствиям COVID-19, таким как синдром Кавасаки и мультисистемный воспалительный синдром, отличающиеся высокой инвалидизацией и летальностью вследствие бурного обострения иммунного ответа на инфекцию [17]. Частота развития осложнений COVID-19 существенно повышается в популяции детей с предшествующими аутоиммунными заболеваниями, иммунодефицитными состояниями и другими сопутствующими заболеваниями [18]. У данной категории пациентов, получающих иммуносупрессивные и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), иммунологический

Информация об авторах / Information about the authors

Фомина Дарья Сергеевна – канд. мед. наук., доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), рук. Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52», гл. внештатный специалист – аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения г. Москвы. ORCID: 0000-0002-5083-6637

Фролова Надия Фятовна – канд. мед. наук, рук. Межклубного нефрологического центра, зам. глав. врача по нефрологии ГБУЗ «ГКБ №52», доц. каф. нефрологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-6086-5220

Шевченко Алексей Олегович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проф. каф. трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зав. каф. кардиологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», рук. Центра персонифицированных трансляционных технологий лечения критических состояний ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова». ORCID: 0000-0003-4719-9486

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

Nadiya F. Frolova. ORCID: 0000-0002-6086-5220

Alexey O. Shevchenko. ORCID: 0000-0003-4719-9486

ответ на вакцинацию может быть недостаточно высоким [19]. При этом возможно обострение основного заболевания в связи с повышением секреции интерферона у после вакцинации, являющегося одним из ключевых провоспалительных цитокинов, играющих ведущую роль в патогенезе ревматических заболеваний и гемофагоцитарного синдрома [20, 21].

Около 10% населения имеют хроническую болезнь почек (ХБП), в РФ официально зарегистрированы 1 852 604 пациента, однако их реальное число может превышать 15 млн. Следует упомянуть, что дополнительно 61 195 пациентов находятся на заместительной почечной терапии [22–24]. Значение упомянутого выше фактора риска – ХБП – также оценено в крупных международных регистрах АКТИВ и АКТИВ 2: ХБП повышала риск смерти у пациентов с COVID-19 на госпитальном этапе в 3,94 раза в сравнении с пациентами без ХБП. Наличие ХБП влияло на выживаемость и в отдаленном периоде после выписки из стационара: в течение 3 мес наблюдения риск смерти при наличии ХБП возрастал в 4,88 раза, в течение 6 мес – в 4,24 раза, через 12 мес – в 8,36 раза [25]. В рамках оценки заболеваемости COVID-19 среди пациентов на гемодиализе, перитонеальном диализе и с почечным трансплантатом выявлены значительные показатели заболеваемости, достигающие 21,6, 20 и 15,1% соответственно; показатели смертности в вышеперечисленных группах составляли 26,3, 25,6 и 25% [26]. Оценка эффекта от вакцинации против COVID-19 продемонстрировала снижение гуморального ответа у пациентов на амбулаторном гемодиализе, перитонеальном диализе и после трансплантации почки по сравнению со здоровой популяцией, что позволяет предположить необходимость в динамическом контроле уровня антител и применения дополнительных профилактических мер [27–33].

Пациенты онкологического и гематологического профилей демонстрируют повышенные риски неблагоприятных исходов COVID-19, о чем свидетельствуют многочисленные международные и российские научные работы [34–36]. В публикации 2023 г. по данным многоцентрового наблюдательного проспективного когортного исследования российской популяции онкогематологических пациентов выявлен значительный показатель смертности (18,9%) в течение 30 дней от инфекции COVID-19, большая часть больных (81%) погибли от осложнений COVID-19. Летальность различалась в зависимости от основного диагноза пациентов: для острых лейкозов показатель составлял 29% (36% в группе острого миелоидного лейкоза, 19% – острого лимфобластного лейкоза, 10% – острого промиелоцитарного лейкоза), 33% – среди пациентов с диагнозом хронического лимфолейкоза, 26% – миелодиспластического синдрома, 23% – с хроническими миелолипролиферативными заболеваниями. Изменение схемы терапии основного заболевания, задержка или отмена курса лечения имели место в 63% наблюдений [34]. Несмотря на появление вакцин против COVID-19 и преобладание вариантов штамма Омикрон, показатель смертности среди онкогематологических пациентов после проведения полного курса вакцинации (2 дозы и более) составлял 9%, что может быть связано с отсутствием адекватного гуморального ответа на активную иммунизацию [37].

Коронавирусная инфекция существенно повлияла на сферу трансплантологии. У реципиентов солидных органов отмечается высокий риск заболевания COVID-19 на фоне постоянного приема иммуносупрессивной терапии и наличия сопутствующих заболеваний. Следует отметить,

что пандемия COVID-19 представляет опасность не только для реципиентов органов, но и для тяжелых больных с терминальными заболеваниями сердца, печени и почек, включенных в лист ожидания [38].

Под эгидой Российского трансплантологического общества организовано национальное многоцентровое исследование «Распространенность и Особенности Клинического течения КОРонавирусной инфекции у РЕЦИПИЕНТов сердца, почки, печени» (РОККОР-реципиент), в рамках которого проведен анализ данных 251 реципиента печени, почки и сердца с COVID-19 из 20 регионов РФ. По результатам исследования выявлен высокий показатель смертности (13,5%) на фоне COVID-19, что существенно выше аналогичного показателя в общей популяции (1,6% для России). Также получены данные, свидетельствующие о том, что наличие трансплантированного органа повышает риск неблагоприятных исходов на фоне коронавирусной инфекции COVID-19. Факторами риска тяжелого течения и смерти у реципиентов органов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, являются сопутствующие сердечно-сосудистые, легочные заболевания, сахарный диабет и почечная недостаточность, наличие в качестве симптомов манифестации заболевания одышки, сыпи и катаральных явлений, а также исходно низкая сатурация кислорода ($SpO_2 < 92\%$), лейкоцитоз более $10 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня креатинина более 130 мкмоль/л и значимое снижение скорости клубочковой фильтрации, требующее проведения гемодиализа [39]. Согласно результатам крупного метаанализа у реципиентов почечного трансплантата отмечался крайне низкий титр антител после вакцинации (26,1%) [40]. По данным исследования RECOVAC у реципиентов почки выявлен значительно более низкий титр антител после вакцинации (56,9% против 100%; $p < 0,001$) и Т-клеточный иммунный ответ по сравнению с группой контроля (без почечной недостаточности, расчетная скорость клубочковой фильтрации > 45 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$), что обуславливает потребность данной категории пациентов в дополнительных мерах профилактики COVID-19 [41].

Первичные иммунодефициты (ПИД), также известные как врожденные дефекты иммунитета, представляют собой группу наследственных заболеваний, обусловленных дефектами генов, контролирующими иммунный ответ. При сравнении течения COVID-19 у пациентов с ПИД и в общей популяции выявлены следующие отличительные особенности: средний возраст пациентов с ПИД оказался меньше (~28 лет и ~50 лет и старше соответственно); доля пациентов с ПИД, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, включая молодых людей, значительно выше (10–30 и 2–5% соответственно); продолжительность болезни, предположительно за счет удлинения периодов вирусоносительства и выделения вируса, дольше (1–6 мес и 1–2 нед соответственно), вероятность повторного заражения выше. В зависимости от страны или региона, где проводились эпидемиологические исследования, а также от размера изучаемой когорты и распределения нозологий ПИД показатель летальности после заражения SARS-CoV-2 у пациентов с ПИД варьировал от 0 до 30%, составляя в среднем 9% [42]. Иммуногенности и эффективности вакцин против SARS-CoV-2 у пациентов с ПИД посвящены многие исследования. Обобщенные результаты этих работ свидетельствуют о более низком специфическом гуморальном ответе для SARS-CoV-2 (иммуноглобулин G; 30–75%) и менее активном Т-клеточном иммунитете (~50–70%) по сравнению с контрольной группой (~95–100%). Кроме того, выявлено снижение эффектив-

ности нейтрализации вируса у пациентов с ПИД по сравнению со здоровыми лицами. Наличие у пациента общей варибельной иммунной недостаточности, аутоиммунных осложнений, агаммаглобулинемии, значительное снижение В-клеток, включая вызванное CD20-деплетирующей терапией, определены как факторы риска недостаточного поствакцинального иммунитета [43, 44].

В 2021 г. Правительство РФ включило вакцинацию против коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, в национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, определены группы лиц и их приоритет в проведении вакцинации. В связи со стабилизацией эпидемиологической ситуации, связанной с распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19 на территории РФ, Минздравом России предложено перейти от массовой вакцинации к вакцинации уязвимых категорий граждан, и подготовлен соответствующий проект по внесению изменений в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям [45]. Согласно проекту к уязвимым категориям граждан относятся в том числе лица с ПИД и вторичными иммунодефицитами, включая пациентов с аутоиммунными заболеваниями, онкологическими/онкогематологическими заболеваниями. Вследствие применения лекарственной терапии или течения основного заболевания у данных пациентов может наблюдаться недостаточный иммунологический ответ на проведение вакцинопрофилактики, в связи с этим для защиты таких пациентов от SARS-CoV-2 необходимо применять дополнительные меры.

Эффективным методом защиты от новой коронавирусной инфекции для всех перечисленных выше категорий иммунокомпрометированных пациентов является пассивная иммунизация вируснейтрализующими моноклональными антителами (МА) [46]. Применение комбинации МА для доконтактной профилактики COVID-19 в рамках крупномасштабного клинического исследования с участием более 5 тыс. пациентов с риском тяжелого течения инфекции и потенциальным недостаточным ответом на вакцинацию продемонстрировало снижение относительного риска симптоматического течения COVID-19 на 83% в течение 6 мес наблюдения, при этом отмечен благоприятный профиль безопасности препарата, сопоставимый с плацебо [47]. Систематический обзор 17 крупных исследований рутинной практики со всего мира, включивший 24 773 пациента со сниженным иммунным статусом, продемонстрировал снижение госпитализации на 69%, снижение риска перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии на 88%, снижение риска смерти на 86% при применении метода пассивной иммунизации МА против COVID-19 [48]. Положительный опыт также подтвержден широким рядом российских научных работ, свидетельствующих об эффективности и подтверждающих целесообразность применения пассивной иммунизации у пациентов высокого риска [42, 49–55].

Следует отметить, что в период пандемии Правительство РФ выделяло дополнительное финансирование на закупку необходимых препаратов и оборудования для профилактики и лечения коронавирусной инфекции. В частности, благодаря выделенному финансированию из резервного фонда пациенты из вышеперечисленных групп риска получили доступ к иммунизации МА как основному способу профилактики коронавирусной инфекции.

Несмотря на отмену Всемирной организацией здравоохранения статуса чрезвычайной ситуации по поводу коронавирусной инфекции, пациенты со сниженным им-

мунным статусом по-прежнему находятся в зоне высокого риска заражения и тяжелого течения COVID-19. В этой связи существует необходимость поиска альтернативных каналов финансирования иммунопрофилактики с помощью МА, поскольку транши из резервного фонда не являются регулярным механизмом финансирования мероприятий по иммунопрофилактике.

Установленные процедуры по организации доступа пациентов к новым препаратам занимают годы. По итогам пандемии и с учетом скорости мутации вируса SARS-CoV-2 и срока эффективности препаратов для борьбы с COVID-19 и другими подобными заболеваниями очевидно, что на законодательном уровне необходимо найти возможность оперативного реагирования на эпидемиологические угрозы.

В регулировании системы здравоохранения имеются отдельные механизмы, позволяющие ускорить необходимые процедуры, – это, прежде всего, ускоренная регистрация препаратов в рамках Постановления Правительства №441 [56] и оперативное внесение в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [57].

Регулярное продление действия Постановления Правительства №441 обеспечит ускоренный доступ препарата в РФ, а также ускоренное включение МА для профилактики COVID-19 в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и схемы клинико-статистической группы заболеваний. Данные меры позволят оперативно реагировать на изменение эпидемической обстановки, в том числе планировать и осуществлять эффективное обеспечение пациентов необходимыми препаратами.

Таким образом, в ходе дискуссии экспертов сформулированы следующие основные положения:

Опасность заражения COVID-19 среди иммунокомпрометированных пациентов, проявляющаяся в высоких показателях тяжелого течения и ассоциированной с инфекцией летальности, сохраняется, тогда как потенциальная эффективность вакцинации этой гетерогенной популяции пациентов ограничена вследствие недостаточного гуморального ответа и особенностей функционирования иммунной системы.

1. Определены следующие категории пациентов высокого риска:

- с ПИД;
- с вторичным иммунодефицитом:
 - пациенты с онкологическими и гематологическими заболеваниями, получающие лечение в настоящее время,
 - после трансплантации костного мозга или солидных органов,
 - нефрологические пациенты, в том числе получающие заместительную почечную терапию,
 - на фоне применения лекарственных препаратов, ослабляющих иммунитет (например, пациенты ревматологического профиля, получающие иммуносупрессивную терапию, ГИБП, ингибиторы янус-киназ и др.).

2. Пассивная иммунизация – введение готовых вируснейтрализующих МА длительного действия – является важным методом профилактики COVID-19 для пациентов высокого риска, продемонстрировавшим эффективность и благоприятный профиль безопасности в стратегии защиты от новой коронавирусной инфекции.

3. Необходимо включение метода пассивной иммунизации против COVID-19 в клинические рекомендации по основному заболеванию пациентов из групп риска, обозначенных выше.

4. Целесообразно включение в Программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи проведения пассивной иммунизации МА против COVID-19 и внесение в схемы лекарственной терапии с применением ГИБП и селективных иммунодепрессантов МА, применяемых для иммунопрофилактики COVID-19. Также для своевременного ответа на вызовы, связанные с эволюцией вируса, и обеспечения доступа пациентов к инновационной терапии необходимо продление действия Постановления Правительства №441.

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

ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания
МА – моноклональное антитело

ПИД – первичный иммунодефицит
ХБП – хроническая болезнь почек

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing – 5 May 2023. Available at: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---5-may-2023>. Accessed: 12.07.2023.
2. Стопкоронавирус.рф – официальный интернет-ресурс для информирования населения по вопросам коронавируса (COVID-19). Режим доступа: <https://стопкоронавирус.рф/> Ссылка активна на 12.07.2023 [Stopcoronavirus.rf – official Internet resource for informing the population about coronavirus (COVID-19). Available at: <https://стопкоронавирус.рф/> Accessed: 12.07.2023 (in Russian)].
3. Information for Persons Who Are Immunocompromised Regarding Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Infection in the Context of Currently Circulating Omicron Sublineages. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7205e3.htm>. Accessed: 12.07.2023.
4. Nussenblatt V, Roder AE, Das S, et al. Year-long COVID-19 infection reveals within-host evolution of SARS-CoV-2 in a patient with B cell depletion. *medRxiv* [Preprint]. 2021:2021.10.02.21264267. DOI:10.1101/2021.10.02.21264267
5. Kemp SA, Collier DA, Datir RP, et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature*. 2021;592(7853):277–82. DOI:10.1038/s41586-021-03291-y
6. Hall VG, Ferreira VH, Ku T, et al. Randomized trial of a third dose of mRNA-1273 vaccine in transplant recipients. *New Engl J Med*. 2021;385(13):1244–6. DOI:10.1056/NEJMc2111462
7. Cheung MW, Dayam RM, Shapiro JR, et al. Third and fourth vaccine doses broaden and prolong immunity to SARS-CoV-2 in immunocompromised adult patients. *J Immunol*. 2023;211(3):351–64. DOI:10.4049/jimmunol.2300190
8. Turtle L, Thorpe M, Drake TM, et al. Outcome of COVID-19 in hospitalized immunocompromised patients: an analysis of the who ISARIC CCP-UK prospective cohort study. *PLoS Med*. 2023;20(1):e1004086. DOI:10.1371/journal.pmed.1004086
9. Singson JRC, Kirley PD, Pham H, et al. Factors associated with severe outcomes among immunocompromised adults hospitalized for COVID-19 – COVID-NET, 10 states, March 2020 – February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(27):878. DOI:10.15585/mmwr.mm7127a3
10. Brosh-Nissimov T, Hussein K, Wiener-Well Y, et al. Hospitalized patients with severe coronavirus disease 2019 during the omicron wave in Israel: Benefits of a fourth vaccine dose. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e234–9. DOI:10.1093/cid/ciac501
11. Всероссийский союз пациентов. Анализ влияния коронавирусной инфекции на людей с ослабленным иммунитетом. Режим доступа: <https://vspru.ru/news/2023/04/10042023-gruppa-riska-silno-riskuet>. Ссылка активна на 09.06.2023 [All-Russian Union of Patients. Analysis of the impact of coronavirus infection on immunocompromised people. Available at: <https://vspru.ru/news/2023/04/10042023-gruppa-riska-silno-riskuet>. Accessed: 09.06.2023 (in Russian)].
12. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Мазуров В.И., и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239–54 [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immunoinflammatory rheumatic diseases. Recommendations of the All-Russian public organization “Association of Rheumatologists of Russia”. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2021;59(3):239–54 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-239-254
13. Friedman MA, Curtis JR, Winthrop KL. Impact of disease-modifying antirheumatic drugs on vaccine immunogenicity in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1255–65. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221244
14. Saleem B, Ross RL, Bissell LA, et al. Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatoid arthritis (RA) on DMARDs: as determined by antibody and T cell responses. *RMD Open*. 2022;8(1):e002050. DOI:10.1136/rmdopen-2021-002050
15. Khemiri H, Ayouni K, Triki H, et al. SARS-CoV-2 infection in pediatric population before and during the Delta (B. 1.617. 2) and Omicron (B. 1.1. 529) variants era. *Virology*. 2022;19(1):1–16. DOI:10.1186/s12985-022-01873-4
16. Leidman E, Duca LM, Omura JD, et al. COVID-19 trends among persons aged 0–24 years – United States, March 1 – December 12, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(3):88. DOI:10.15585/mmwr.mm7003e1
17. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021;180(7):2019–34. DOI:10.1007/s00431-021-03993-5
18. Brough HA, Kalayci O, Sediva A, et al. Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics – the 2020 COVID-19 pandemic: a statement from the EAACI-section on pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(5):442–8. DOI:10.1111/pai.13262
19. Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE, et al. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with

- autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):35-47. DOI:10.1136/annrheumdis-2022-222574
20. Kato M. New insights into IFN- γ in rheumatoid arthritis: role in the era of JAK inhibitors. *Immunol Med.* 2020;43(2):72-8. DOI:10.1080/25785826.2020.1751908
 21. Криулин И.А., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., и др. Гемофагоцитарный синдром: механизмы развития, клинические проявления, терапевтические технологии. *Вопросы практической педиатрии.* 2021;16(6):94-102 [Kriulin IA, Alekseeva EI, Dvoryakovskaya TM, et al. Hemophagocytic syndrome: mechanisms of development, clinical manifestations, therapeutic technologies. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2021;16(6):94-102 (in Russian)]. DOI:10.20953/1817-7646-2021-6-94-102
 22. Шилов Е.М., Есаян А.М., Шилова М.М., и др. Возможная структура стадий хронической болезни почек в Российской Федерации. *Клиническая нефрология.* 2021;4:6-7 [Shilov EM, Esayan AM, Shilova MM, et al. Possible structure of stages of chronic kidney disease in the Russian Federation. *Clinical Nephrology.* 2021;4:6-7 (in Russian)]. DOI:10.18565/nephrology.2021.4.6-7
 23. Шилов Е.М., Шилова М.М., Румянцева Е.И., и др. Состояние нефрологической службы в Российской Федерации: заместительная почечная терапия в период с 2017 по 2021 г. *Клиническая нефрология.* 2021;1:6-15 [Shilov EM, Shilova MM, Rumyantseva EI, et al. The state of the nephrological service in the Russian Federation: renal replacement therapy in the period from 2017 to 2021. *Clinical Nephrology.* 2021;1:6-15 (in Russian)]. DOI:10.18565/nephrology.2022.1.6-15
 24. Котенко О.Н., Васина Н.В., Марченкова Л.В., и др. Состояние заместительной терапии хронической почечной недостаточности в Москве в 2015–2020 гг. *Клиническая нефрология.* 2021;1:13-9 [Kotenko ON, Vasina NV, Marchenkova LV, et al. State of replacement therapy for chronic renal failure in Moscow in 2015–2020. *Clinical Nephrology.* 2021;1:13-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/nephrology.2021.1.13-19
 25. Батюшин М.М., Трубникова М.А., Тарловская Е.И., и др. Влияние поражения почек на течение и прогноз при инфекции COVID-19 по данным международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2». *Архивъ внутренней медицины.* 2023;13(2):116-28 [Batyushin MM, Trubnikova MA, Tarlovskaya EI, et al. Influence of kidney damage on the course and prognosis of COVID-19 infection according to the international registry "Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have undergone SARS-CoV-2 infection". *Archive of Internal Medicine.* 2023;13(2):116-28 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2023-13-2-116-128
 26. Шилов Е.М., Шилова М.М., Румянцева Е.И., и др. Эпидемиология COVID-19 у больных, находящихся на заместительной почечной терапии, в Российской Федерации в 2021 году (краткий отчет). *Клиническая нефрология.* 2022;2:6-8 [Shilov EM, Shilova MM, Rumyantseva EI, et al. Epidemiology of COVID-19 in Patients on Renal Replacement Therapy in the Russian Federation in 2021 (Summary). *Clinical Nephrology.* 2022;2:6-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/nephrology.2022.2.6-8
 27. Шутов Е.В., Большаков С.А., Котлярова Г.В., и др. Оценка гуморального ответа на вакцинацию Гам-Ковид-Вак (Sputnik V) против COVID-19 пациентов на амбулаторном диализе и перитонеальном диализе. *Клиническая нефрология.* 2022;3:8 [Shutov EV, Bolshakov SA, Kotlyarova GV, et al. Evaluation of the humoral response to vaccination with Gam-Covid-Vak (Sputnik V) against COVID-19 in patients on ambulatory dialysis and peritoneal dialysis. *Clinical Nephrology.* 2022;3:8 (in Russian)]. DOI:10.18565/nephrology.2022.3.8-14
 28. Ким И.Г., Новикова Л.И., Фролова Н.Ф., и др. Особенности вакцинопрофилактики COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата. *Нефрология и диализ.* 2022;24(4):884-91 [Kim IG, Novikova LI, Frolova NF, et al. Features of COVID-19 vaccine prevention in kidney transplant recipients. *Nephrology and Dialysis.* 2022;24(4):884-91 (in Russian)]. DOI:10.28996/2618-9801-2022-4-884-891
 29. Фролова Н.Ф., Ким И.Г., Ушакова А.И., и др. COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2021;10(1):14-23 [Frolova NF, Kim IG, Ushakova AI, et al. COVID-19 in patients receiving treatment with program hemodialysis. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2021;10(1):14-23 (in Russian)]. DOI:10.33029/2305-3496-2021-10-1-14-23
 30. Зубкин М.Л., Ким И.Г., Фролова Н.Ф., и др. Новая коронавирусная инфекция и гемодиализ: течение и предикторы неблагоприятного исхода. *Нефрология и диализ.* 2021;23(4):489-98 [Zubkin ML, Kim IG, Frolova NF, et al. Novel coronavirus infection and hemodialysis: course and predictors of adverse outcome. *Nephrology and Dialysis.* 2021;23(4):489-98 (in Russian)]. DOI:10.28996/2618-9801-2021-4-489-498
 31. Ким И.Г., Артюхина Л.Ю., Фролова Н.Ф., и др. SARS-CoV-2 инфекция у реципиентов почечного трансплантата. *Нефрология и диализ.* 2021;23(2):174-84 [Kim IG, Artyukhina LYu, Frolova NF, et al. SARS-CoV-2 infection in kidney transplant recipients. *Nephrology and Dialysis.* 2021;23(2):174-84 (in Russian)]. DOI:10.28996/2618-9801-2021-2-174-184
 32. Kim I, Frolova N, Artyukhina L, et al. MO934 COVID-19 in renal transplant recipients (RTR). *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(Suppl. 1):gfab110.0013. DOI:10.1093/ndt/gfab110.0013
 33. Зубкин М.Л., Фролова Н.Ф., Ким И.Г., и др. COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом: анализ результатов первого года пандемии. *Терапевтический архив.* 2021;93(11):1325-33 [Zubkin ML, Frolova NF, Kim IG, et al. COVID-19 in haemodialysis patients: result analysis of the first year of the pandemic. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(11):1325-33 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.11.202125
 34. Aleshina OA, Zakurdaeva K, Vasileva AN, et al. Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 and Hematologic Disease. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023;23(8):589-98. DOI:10.1016/j.clml.2023.04.002
 35. Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):168. DOI:10.1186/s13045-021-01177-0
 36. Langerbeins P, Hallek M. COVID-19 in patients with hematologic malignancy. *Blood.* 2022;140(3):236-52. DOI:10.1182/blood.2021012251
 37. Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, et al. Breakthrough COVID-19 in vaccinated patients with hematologic malignancies: results from the EPICOVIDEHA survey. *Blood.* 2022;140(26):2773-87. DOI:10.1182/blood.2022017257
 38. Sahota A, Tien A, Yao J, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of COVID-19 infection in a large cohort of solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2022;106(12):2426. DOI:10.1097/TP.0000000000004371
 39. Готье С.В., Шевченко А.О., Цирульникова О.М., и др. Особенности клинического течения коронавирусной инфекции COVID-19 у реципиентов сердца, почки, печени: первые результаты национального многоцентрового наблюдательного исследования «РОККОР-реципиент». *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020;22(3):8-17 [Gautier SV, Shevchenko AO, Tsiurulnikova OM. Features of the clinical course of coronavirus infection COVID-19 in recipients of the heart, kidney, liver: the first results of the national multicenter observational study "ROCCOR-recipient". *Bulletin of Transplantology and Artificial Organs.* 2020;22(3):8-17 (in Russian)]. DOI:10.15825/1995-1191-2020-3-8-17
 40. Ma VM, Tam AR, Chan KW, et al. Immunogenicity and safety of COVID-19 vaccines in patients receiving renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:827859. DOI:10.3389/fmed.2022.827859
 41. Sanders JF, Bemelman FJ, Messchendorp AL, et al. The RECOVAC immune-response study: the immunogenicity, tolerability, and safety of COVID-19 vaccination in patients with chronic kidney disease, on dialysis, or living with a kidney transplant. *Transplantation.* 2022;106(4):821. DOI:10.1097/TP.0000000000003983
 42. Роппельт А.А., Лебедкина М.С., Чернов А.А., и др. Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19 препаратом тиксагевимаб/цилгавимаб у взрослых московских пациентов с первичными иммунодефицитами. *Терапевтический архив.* 2023;95(1):78-84 [Roppelt AA, Lebedkina MS, Chernov AA, et al. Pre-exposure prophylaxis of novel coronavirus infection COVID-19 with thixagevimab/cilgavimab in adult Moscow patients with primary immunodeficiencies. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(1):78-84 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.01.202088
 43. Milota T, Sobotková M, Smetanova J, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 and Hospital Admission in Patients With Inborn Errors of Immunity – Results From a Multicenter Nationwide Study. *Front Immunol.* 2022;13:835770. DOI:10.3389/fimmu.2022.835770
 44. Durkee-Shock JR, Keller MD. Immunizing the imperfect immune system: Coronavirus disease 2019 vaccination in patients with inborn errors of immunity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;129(5):562-71.e1. DOI:10.1016/j.anai.2022.06.009

45. О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 декабря 2021 г. №1122н. Режим доступа: <https://regulation.gov.ru/Regulation/Npa/PublicView?npaID=140206>. Ссылка активна на 22.08.2023 [On Amendments to the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from December 6, 2021 №1122n. Available at: <https://regulation.gov.ru/Regulation/Npa/PublicView?npaID=140206>. Accessed: 22.08.2023 (in Russian)].
46. ВМР – Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 17. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf. Ссылка активна на 12.07.2023 [Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19), version 17. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf. Accessed: 12.07.2023 (in Russian)].
47. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab – cilgavimab) for prevention of COVID-19. *New Engl J Med*. 2022;386(23):2188–200. DOI:10.1056/NEJMoa2116620
48. Suribhatla R, Starkey T, Ionescu MC, et al. Systematic review of the clinical effectiveness of Tixagevimab/Cilgavimab for prophylaxis of COVID-19 in immunocompromised patients. *medRxiv*. 2022:2022-11. DOI:10.1111/bjh.18782
49. Кокина М.Ю., Фомина Д.С., Лебединкина М.С., и др. Эффективность и безопасность применения двухкомпонентного препарата моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб + цилгавимаб) для доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции у иммунокомпрометированных пациентов детского возраста с ревматическими заболеваниями. Предварительные результаты первого в Российской Федерации проспективного наблюдательного когортного исследования. *Вопросы практической педиатрии*. 2023;18(1):16–26 [Kokina MYu, Fomina DS, Lebedkina MS. Efficacy and safety of using a two-component preparation of monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 (tixagevimab + cilgavimab) for pre-exposure prophylaxis of a new coronavirus infection in immunocompromised pediatric patients with rheumatic diseases. Preliminary results of the first prospective observational cohort study in the Russian Federation. *Questions of Practical Pediatrics*. 2023;18(1):16–26 (in Russian)]. DOI:10.20953/1817-7646-2023-1-16-26
50. Валиахметова Ч.Х., Сираева Э.И. Современные возможности улучшения результатов профилактики и течения инфекции COVID-19 у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (региональный анализ). *Онкогематология*. 2023;18(2):68–73 [Valiakhmetova ChKh, Siraeva EI. Modern opportunities to improve the results of prevention and course of COVID-19 infection in patients with lymphoproliferative diseases (regional analysis). *Oncohematology*. 2023;18(2):68–73 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2023-18-2-68-73
51. Бекетова Т.В., Левина Н.О., Дубинская М.В., и др. Опыт применения тиксагевимаба и цилгавимаба (Эвусхелд) у 86 ревматологических пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):158–64 [Beketova TV, Levina NO, Dubinskaya MV. Experience with tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) in 86 rheumatic patients receiving anti-B-cell therapy with rituximab. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2023;61(2):158–64 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-158-164
52. Валиахметова Ч.Х., Сираева Э.Р., Измаилов А.А. Эффективная профилактика инфекции COVID-19 у онкологических пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию (региональный анализ). *Современная онкология*. 2023;25(1):111–14 [Valiakhmetova ChKh, Siraeva ER, Izmailov AA. Effective prevention of COVID-19 infection in cancer patients receiving antitumor drug therapy (regional analysis). *Modern Oncology*. 2023;25(1):111–14 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.1.202170
53. Антонов В.Н., Игнатова Г.Л. Эффективность и безопасность иммунизации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких моноклональными антителами. *Терапевтический архив*. 2023;95(3):243–47 [Antonov VN, Ignatova GL. Efficacy and safety of immunization of patients with chronic obstructive pulmonary disease with monoclonal antibodies. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(3):243–7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.03.202146
54. Балабохина М.В., Назарова О.И., Скотникова Е.А., и др. Опыт применения препарата тиксагевимаб/цилгавимаб с целью доконтактной профилактики COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией на территории Омской области. *Лечащий врач*. 2023;3(26):48–51 [Balabokhina MV, Nazarova OI, Skotnikova EA, et al. Experience with the use of tixagevimab/cilgavimab for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in patients with HIV infection in the Omsk region. *Lechaschi Vrach*. 2023;3(26):48–51 (in Russian)]. DOI:10.51793/OS.2023.26.3.008
55. Aleshina (Gavrulina) O, Zhabrailova A, Troitskaya V. P1574: Efficacy and safety of tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) in patients with hematological malignancies. *Hemasphere*. 2023;7(Suppl.):e68761f9. DOI:10.1097/01.HS9.0000973172.68761.f9
56. Постановление Правительства РФ от 3 апреля 2020 г. №441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов». Режим доступа <http://government.ru/docs/39399/> Ссылка активна на 12.07.2023 [Decree of the Government of the Russian Federation of April 3, 2020 №441 “On the peculiarities of the circulation of medicinal products for medical use, which are intended for use in conditions of the threat of the emergence, occurrence and liquidation of an emergency and for organizing the provision of medical care to persons affected by emergencies, prevention emergency situations, prevention and treatment of diseases that pose a danger to others, diseases and injuries resulting from exposure to adverse chemical, biological, radiation factors”. Available at: <http://government.ru/docs/39399/> Accessed: 12.07.2023 (in Russian)].
57. Постановление Правительства РФ от 28 августа 2014 г. №871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Режим доступа: <http://government.ru/docs/all/131319/> Ссылка активна на 12.07.2023 [Decree of the Government of the Russian Federation of August 28, 2014 №871 “On approval of the Rules for the formation of lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs necessary for the provision of medical care”. Available at: <http://government.ru/docs/all/131319/> Accessed: 12.07.2023 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.08.2023



OMNIDOCTOR.RU

Московские научные терапевтические школы во второй половине XIX – начале XX столетий: сравнительная характеристика

В.И. Бородулин¹, П.А. Воробьев², К.А. Пашков^{1,3}, Е.Н. Банзельюк^{✉4}, А.Р. Луценко⁴, А.В. Тополянский³

¹ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» Минобрнауки России, Москва, Россия;

²Московское городское научное общество терапевтов, Москва, Россия;

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

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

В статье рассмотрены особенности и приведена сравнительная характеристика трех основных московских терапевтических школ второй половины XIX – начала XX в.: Г.А. Захарьина, А.А. Остроумова и В.Д. Шервинского – Л.Е. Голубина, а также обсуждается правомерность выделения научных клинических школ М.П. Черинова и Н.Ф. Голубова. Авторы полагают, что из московских терапевтических школ именно школа Шервинского–Голубина, а не школы Захарьина или Остроумова, сыграла наиболее существенную роль в становлении клиники внутренних болезней в СССР, передаче эстафеты накопленных врачебных знаний и представлений терапевтическим элитам в СССР.

Ключевые слова: московские терапевтические школы, Г.А. Захарьин, А.А. Остроумов, М.П. Черинов, Н.Ф. Голубов, В.Д. Шервинский, Л.Е. Голубинин

Для цитирования: Бородулин В.И., Воробьев П.А., Пашков К.А., Банзельюк Е.Н., Луценко А.Р., Тополянский А.В. Московские научные терапевтические школы во второй половине XIX – начале XX столетий: сравнительная характеристика. Терапевтический архив. 2023;95(8):730–734. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202334

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

HISTORY OF MEDICINE

Moscow scientific schools on the field of internal medicine in the second half of the XIX – early XX centuries: comparative characteristics

Vladimir I. Borodulin¹, Pavel A. Vorobiev², Konstantin A. Pashkov^{1,3}, Egor N. Banzelyuk^{✉4}, Alfiya R. Lutsenko⁴, Aleksey V. Topolyanskiy³

¹Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia;

²Moscow City Scientific Society of Therapists, Moscow, Russia;

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

⁴Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Peculiarities and comparative characteristics of three main Moscow schools on the field of internal medicine of the second half of the XIX – early XX centuries are discussed: schools of Grigory Zakharyin, Alexey Ostroumov and Vassily Shervinsky – Leonid Golubinin; the legitimacy to acknowledge scientific clinical schools of Mikhail Cherinov and Nikolay Golubov is disputed. The arguments are provided that of the Moscow therapeutic schools, it was the Shervinsky–Golubinin school, and not the Zakharyin or Ostroumov school, that played the most significant role in the formation of the internal medicine in the USSR, in passing the accumulated knowledge and ideas to therapeutic elites in the USSR.

Keywords: Moscow scientific schools on the field of internal medicine, Grigory Zakharyin, Alexey Ostroumov, Mikhail Cherinov, Nikolay Golubov, Vassily Shervinsky, Leonid Golubinin

For citation: Borodulin VI, Vorobiev PA, Pashkov KA, Banzelyuk EN, Lutsenko AR, Topolyanskiy AV. Moscow scientific schools on the field of internal medicine in the second half of the XIX – early XX centuries: comparative characteristics. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(8):730–734. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202334

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Банзельюк Егор Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». Тел.: +7(495)932-98-28; e-mail: banzelyuk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7239-8685

✉**Egor N. Banzelyuk**. E-mail: banzelyuk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7239-8685

Бородулин Владимир Иосифович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко». ORCID: 0000-0002-8399-050X

Vladimir I. Borodulin. ORCID: 0000-0002-8399-050X

Воробьев Павел Андреевич – д-р мед. наук, проф., председатель правления Московского городского научного общества терапевтов. ORCID: 0000-0003-2500-1555

Pavel A. Vorobiev. ORCID: 0000-0003-2500-1555

Пашков Константин Анатольевич – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко», зав. каф. истории медицины ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-9155-4006

Konstantin A. Pashkov. ORCID: 0000-0001-9155-4006

Материалы наших многолетних исследований свидетельствуют, что крупные научные терапевтические школы в России существовали в течение полутора столетий: во второй половине XIX и в XX в. [1, 2]. В советской историко-медицинской литературе канонизировали взгляд, соответственно которому ведущими московскими школами являлись конкурировавшие в конце XIX в. школы Г.А. Захарьина и А.А. Остроумова, созданные соответственно в факультетской и госпитальной клиниках Императорского Московского университета (ИМУ); имена В.Д. Шервинского и Л.Е. Голубина в этом ряду не упоминаются. С другой стороны, некоторые авторы говорят о «школах» М.П. Черинова и Н.Ф. Голубова. Наши материалы дают основания для пересмотра этих положений. Факультетской терапевтической клиникой (ФТК) ИМУ с 1899 г. заведовал В.Д. Шервинский, а с 1907 г. – его основной помощник и преемник Л.Е. Голубинин, здесь сформировалась крупная оригинальная школа. А вот правомерность выделения научных клинических школ Черинова и Голубова нуждается в проверке. Для этих целей используется компаратив – сравнительно-исторический подход.

Самобытная, яркая, скандально знаменитая школа Захарьина являлась, конечно, самой заметной в научно-общественной жизни Москвы. **Григорий Антонович Захарьин** (1830–1897) начинал свою профессорскую деятельность в 1860-е годы как выдающийся врач, блестящий педагог и любимец студентов, реформатор высшего медицинского образования; вместе с С.П. Боткиным (Петербург) он возглавлял начавшееся во второй половине XIX столетия движение молодой отечественной профессуры, требовавшей реформы медицины, ее перевода на европейский естественно-научный путь развития. Но жизнь круто, до неузнаваемости деформировала эту незаурядную личность, его взгляды (научные, политические, бытовые) приобрели со временем крайне консервативный характер, нараставшая в процессе успешной коммерческой деятельности (не только частная врачебная практика с непомерно высокими гонорарами, но и сугубо финансовые операции) алчность превратилась в подлинную страсть, хронический болевой синдром, обусловленный поражением седалищного нерва, приносил постоянные мучения и существенно инвалидизировал его, истерическая психопатия обусловила демонстративно скандальное поведение, нелепые выходки (чуждачества) позволяли городской молве делать его героем московских анекдотов. Со временем былой огонь в его глазах потух. Он стал другим человеком, и в 80-х годах XIX столетия – знаменем эмпирического направления, подчеркнуто противопоставленного боткинскому естественно-научному направлению [3].

В советской историко-медицинской литературе школа Захарьина включала А.Я. Кожевникова, Г.Н. Минха, М.П. Черинова, А.А. Остроумова, К.М. Павлинова, В.В. Чиркова, Н.А. Митропольского, В.Ф. Снегирева, Н.Ф. Филатова, П.М. Попова, Н.Ф. Голубова [4]. Если бы стало возможным принять этот блистательный набор имен за школу Г.А. Захарьина, то, конечно, такой выдающийся

научный коллектив мог бы конкурировать даже с великой школой Боткина. Однако наши материалы науковедческого анализа заставляют усомниться в такой трактовке. В названном списке фигурируют клиницисты трех поколений. Первое поколение учеников Захарьина – А.Я. Кожевников, Г.Н. Минх, М.П. Черинов, А.А. Остроумов, К.М. Павлинов и В.В. Чирков – включает имена, украшающие страницы истории отечественной медицины. Но ведь эти молодые врачи работали в клинике Захарьина в 60–70-е годы XIX в., когда его научная школа с ее яркими особенностями (анамнестический метод, примат врачебной практики над теорией, беспрекословное раболепное подчинение сотрудников профессору, особое внимание к вопросам материального обеспечения врачей – примат частной практики) только начинала формироваться. Кожевников в дальнейшем стал классиком русской медицины, основоположником отечественной неврологии, а крупных трудов по терапии не оставил. Минх уехал на Украину и получил научную всероссийскую известность как патологоанатом и инфекционист, а не как терапевт. Черинов развивал свое оригинальное направление научных исследований, никак не связанное с творчеством Захарьина, формировал собственную научную школу. Остроумов и Павлинов (он продолжал работать у Захарьина) по направлению их собственных исследований явно оказались последователями Боткина, а не Захарьина; со временем стали идейными и личными противниками своего учителя. Все они никогда не позиционировали себя в школе Захарьина, и Захарьин никогда не упоминал их как представителей своей школы. В отличие от них Чирков, получив кафедру факультетской терапии в Университете св. Владимира (Киев), не порывал связей с учителем, развивал его направление, всегда подчеркивал свою принадлежность к его школе; конечно, есть все основания, чтобы «прописывать» Чиркова в школе Захарьина.

Ко второму поколению учеников Захарьина относятся Н.А. Митропольский, В.Ф. Снегирев и Н.Ф. Филатов. Митропольского Захарьин талантом не считал и третировал [5, с. 194] (отметим, что деканом медицинского факультета он все же стал). В отличие от него и Снегирев, и Филатов относились к деятелям ИМУ, имена которых составляли гордость университета, оба считали Захарьина своим учителем, но стали основоположниками отечественной оперативной гинекологии и московской школы педиатров соответственно. Поскольку речь идет о научной терапевтической школе, включать в нее врачей другой специальности неправомерно. Наконец, третье поколение школы Захарьина, «молодежь» во главе с Н.Ф. Голубовым и П.М. Поповым, несомненно, воплощала его школу. Следовательно, очищенная от напластований научная терапевтическая школа Захарьина – это всего четыре имени: В.В. Чирков, Н.А. Митропольский, Н.Ф. Голубов и П.М. Попов. Добротные университетские профессора, но не более того. Какое уж тут сравнение со школой Боткина!

С открытием клинического городка ИМУ на Девичьем поле, т.е. в 1890-х годах, клиники факультетской (Захарьин)

Информация об авторах / Information about the authors

Луценко Альфия Раисовна – ассистент каф. терапии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0001-5198-6584

Тополянский Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-4409-6900

Alfiya R. Lutsenko. ORCID: 0000-0001-5198-6584

Aleksey V. Topolyanskiy. ORCID: 0000-0002-4409-6900

и госпитальной (Остроумов) терапии стояли рядом, соперничество стало очевидным для всех, и столь же очевидным оказалось то обстоятельство, что лидерство и в лечебно-педагогической славе, и в научно-общественном «весе» явно переходило от старого консервативного Захарьина к более молодому и прогрессивному **Алексею Александровичу Остроумову** (1844–1908). Процесс оказался не мирным – оба лидера не скрывали взаимного раздражения. В отличие от захаринской остроумовская школа являла собой монолит, представленный первоклассными университетскими профессорами, врачами-исследователями: Д.А. Бурмин, В.А. Воробьев, Э.В. Готье-Дюфайе, Н.А. Кабанов, А.П. Ланговой, В.А. Щуровский, отчасти и Д.Д. Плетнев развивали клинические взгляды учителя, его клиничко-биологическое направление. Но одно обстоятельство не может не настроить историка: учеников Остроумова одного за другим выбирали на кафедры Высших женских курсов (в дальнейшем 2-й МГУ, 2-й ММИ), но на кафедру ИМУ избрали только Бурмина, да и тот не мог конкурировать с Д.Д. Плетневым, М.П. Кончаловским, Е.Е. Фромгольдом, оставался всегда на вторых ролях. А у москвичей в то время ходила прибаутка: «Какая разница между профессором Высших женских курсов и университетским профессором? – Примерно такая же, как между “милостивым государем” и просто государем»... Из учеников Остроумова только Воробьев, возглавивший физиатрию, вошел в советскую терапевтическую элиту. О серьезнейшем влиянии самого Остроумова на современников спорить не приходится, но доказательствами значительного влияния его школы на формирование клиники внутренних болезней в СССР мы не располагаем. С началом XX в. клинические школы Захарьина и Остроумова утратили былую лидирующую роль.

Другой ученик Захарьина, **Михаил Петрович Черинов** (1838–1905), был на шесть лет старше Остроумова. В воспоминаниях современников и в историко-медицинской литературе он фигурирует как «старый московский барин», успешный частнопрактикующий врач, гласный Московской городской думы (1876–1892), автор руководства по игре в винт и муж знаменитой американской певицы Марии Ван Зандт. Вместе с тем Черинов после окончания с отличием медицинского факультета ИМУ и трехлетней стажировки у «светил» западноевропейской медицины защитил диссертацию на тему «По поводу учения о сахарном мочеизнурении (diabetes mellitus)» (1867 г.), содержащую весьма значимые научные результаты. Пройдя путь от приват-доцента до заслуженного ординарного профессора ИМУ по кафедре общей терапии и врачебной диагностики, он превратил ее в клинику, получив от Г.А. Захарьина 16 кроватей в больнице на Рождественке. В этой клинике, впоследствии переехавшей на Девичье поле¹, Черинов воспитал целый ряд известных клиницистов: это Н.С. Кишкин, ближайший ученик, преемник по кафедре и первый биограф Черинова; А.И. Щербаков, автор приоритетных исследований язвы желудка, впоследствии профессор Варшавского университета и известный деятель российского зарубежья; В.Е. Предтеченский, создатель пропедевтической терапевтической кафедры Высших женских курсов и автор руководства по лабораторной диагностике (1901 г.), переиздававшегося до 1960-х годов; П.С. Усов, один из пионеров разработки электрокардиографии в России; на этой же кафедре начинал свой путь в науку и выдающийся отечественный бактериолог Г.Н. Габричевский. Однако при наличии двух условий научной школы (учитель и учени-

ки) здесь отсутствует третье – общее учение, поскольку эти талантливые клиницисты и исследователи работали в различных областях. Таким образом, «школу» Черинова можно признавать лишь в общепедагогическом смысле, но не в строго научном.

Говорить о научной терапевтической школе **Николая Федоровича Голубова** (1856–1943) вообще трудно. В.Ф. Зеленин в течение 5 лет (1913–1917) работал под его руководством на должности приват-доцента ФТК, однако знания от профессора он мог получать только на лекциях, поскольку обходы в клинике вместо директора делали его ассистенты М.П. Кончаловский и Е.Е. Фромгольд. К тому же созданная В.Ф. Зелениным кардиологическая школа никак не могла иметь своим родоначальником Голубова. Будущий академик АМН СССР В.Н. Виноградов также работал у Голубова (1912–1917), но своим учителем считал Д.Д. Плетнева; к тому же нет никаких следов влияния Голубова на тематику и стиль научных исследований В.Н. Виноградова. Конечно, конкурировать в качестве руководителя научной школы с названными выше выдающимися терапевтами Голубов не мог.

В те же годы профессором кафедры ФТК ИМУ избрали известного патоморфолога и клинициста **Василия Дмитриевича Шервинского** (1849–1941). В 1873 г. он окончил ИМУ и начинал свой путь врача, преподавателя и исследователя, работая помощником прозектора, затем прозектором на кафедре патологической анатомии у выдающегося деятеля ИМУ профессора И.Ф. Клейна; в 1879 г. защитил диссертацию о жировой эмболии. Одновременно работал ординатором в Старо-Екатерининской, затем в Шереметевской больницах, как приват-доцент читал университетский курс частной патологии и терапии с разбором больных. В 1881–1882 гг. проходил подготовку к профессуре в лабораториях и клиниках Германии и Франции, в том числе у Ю. Конгейма и Э. Штрюмпеля, П. Потена и Ж. Шарко. В 1894 г. он окончательно выбрал терапию в качестве дальнейшей специализации и перемещен экстраординарным профессором на кафедру частной патологии и терапии (ординарный профессор с 1897 г.). Создал при кафедре общеклиническую амбулаторию им. В.А. Алексеевой для лечения приходящих больных (1896 г.) и стал ее директором.

На кафедру ФТК В.Д. Шервинский перешел вместе с приглашенным им ассистентом – **Леонидом Ефимовичем Голубининым** (1858–1912), союзником, единомышленником, идеальным помощником – их сблизил совместная работа в Шереметевской больнице. Нет оснований считать Голубинина учеником Шервинского: как клиницист и исследователь он сформировался под влиянием С.П. Боткина, Э.Э. Эйхвальда, А.А. Остроумова и В.Д. Шервинского, оставаясь при этом автодидактом. Началась совместная деятельность Шервинского и Голубинина в факультетской клинике, Московском научном обществе терапевтов по подготовке и проведению Российских съездов терапевтов и созданию клинической школы, продолжавшаяся вплоть до 1912 г., когда умер Голубинин, а Шервинский уволился из университета.

Созданная Шервинским и Голубининым в ИМУ научная терапевтическая школа включает 5 основных учеников. К ним относятся В.Н. Виноградов, М.И. Вихерт, М.П. Кончаловский, М.И. Певзнер и Е.Е. Фромгольд. К этой школе примыкает Д.Д. Плетнев, хотя и с очень серьезными оговорками. Дмитрий Дмитриевич Плетнев (1871–1941) как кардиолог-экспериментатор принадлежал к научной школе основоположника отечественной экспериментальной кар-

¹ Следует отдельно отметить важную роль общественного деятеля М.П. Черинова в создании Клинического городка на Девичьем поле.

диологии патолога и терапевта А.Б. Фохта [6, 7]. Как клиницист он испытал значительное влияние К.М. Павлинова, А.А. Остроумова, Ф. Крауса (Берлин). Но с 1907 по 1912 г. он работал экстраординарным ассистентом и приват-доцентом (читал курс сердечно-сосудистых заболеваний) на кафедре ФТК ИМУ, и мощное влияние такого выдающегося клинициста, как Голубинин, и всей формирующейся школы должно было сказаться на становлении взглядов молодого Плетнева, хотя сам он называл себя автодидактом.

Шервинский и Голубинин работали дружно, разделив свои функции руководителей самым естественным образом. Клиника требовала переоборудования, позволяющего разрабатывать методы современной диагностики: это являлось их совместной заботой. Общее научное руководство лежало на Шервинском, он определял основные направления исследований, предлагал темы работ. В стране отсутствовали академия медицинских наук и разветвленная система профильных научных медицинских институтов; научно-общественная жизнь терапевтов страны в определяющей степени зависела от активности региональных научных обществ и съездов российских терапевтов. Шервинский, демонстрируя неиссякаемую энергию, постоянную готовность к неблагодарной «черновой» работе организатора, неизменную корректность и высокую профессиональную компетентность, вместе с яркими лидерами терапевтов – Василием Николаевичем Сиротининым (Петербург) и Василием Парменовичем Образцовым (Киев) (шутя, они называли себя «три Василия – председателя») – с начала 1900-х годов руководили подготовкой и проведением первых (довоенных) съездов; тем самым они формировали первую терапевтическую элиту России. Шервинский являлся также одним из инициаторов создания Московского медицинского общества (1875 г.), заседавшего в Политехническом музее. В 1895 г. оно преобразовано в Московское терапевтическое общество при ИМУ, заседания проходили в анатомической аудитории ИМУ. В 1899 г. Шервинского избрали председателем Московского терапевтического общества, и четверть века он возглавлял общество. Товарищем (заместителем) председателя являлся Голубинин.

Отметим, что из остальных упомянутых выше лидеров терапии Захарьин, одно время активно участвовавший в работе Московского физико-медицинского общества и даже бывший его председателем (1871–1872), ко времени создания терапевтического общества (1875 г.) уже постепенно начинал терять поддержку коллег по врачебному цеху и все больше ограничивал круг общения своей клиникой и сферами власти преобладающих. Черинов, занимаясь большой общественной работой, по-видимому, деятельностью врачебных обществ занимался мало. Имя же Голубова в протоколах заседаний терапевтического общества начала XX в. вообще не обнаружено. Все перечисленное хорошо согласуется с приведенными выше выводами о различной значимости этих клиницистов как руководителей научных «школ».

О Голубине Кончаловский писал: «Я с особой благодарностью вспоминаю ассистента Голубинина, который вел всю лечебную работу в клинике и от которого я воспринял методику клинического исследования больного, посещая его дневные и вечерние обходы и учась у него. В клинике стали появляться новые методы исследования больного: желудочный зонд, рентген и лабораторная методика» [8]. В университетском отчете за 1910 г. отмечено

приобретение клиникой рентгеновских трубок Бауэра и Гунделяха, держателя пластинок для снимков черепа, трех приборов Тома–Цейсса для подсчета красных кровяных телец. Можно отметить, что это один из первых рентгеновских кабинетов в Москве. Электрокардиограф приобретен в 1914 г., после смерти Голубинина, при сменившем его Голубове, заведовал электрокардиографическим кабинетом приват-доцент В.Ф. Зеленин, причисленный впоследствии к основоположникам отечественной клинической электрокардиографии: сообщая эти достоверные сведения, надо все же и напоминать, что приобрели электрокардиограф на средства, оставленные университету Голубининым, по его завещанию. В Москве факультетская клиника лидировала в вопросах применения в клинической диагностике бактериологических и биохимических методов, являлась пионером применения серологических методов диагностики.

Во второй половине 1920-х годов в Советской России сменился состав терапевтических элит: дореволюционные лидеры во главе с «тремя Василиями» (Образцов умер в голодном и холодном Киеве в 1920 г., Сиротинин с денкинской армией дошел до Крыма, эмигрантом жил и умер в 1934 г. в Париже, Шервинский оставался лидером, но уже почетным, формальным, сосредоточившимся на проблемах эндокринологии) сошли со сцены, пришли новые лидеры: Д.Д. Плетнев, С.С. Зимницкий, М.И. Вихерт, М.П. Кончаловский, Г.Ф. Ланг, Н.Д. Стражеско, Р.А. Лурия, Е.Е. Фромгольд; позже (2-я смена терапевтических элит) – В.Н. Виноградов, В.Ф. Зеленин и др.

Таким образом, сам перечень приведенных имен ведущих терапевтов страны 20–40-х годов XX в. свидетельствует о первенствующей роли школы Шервинского–Голубинина в становлении клиники внутренних болезней в СССР, в сохранении и передаче лучших традиций терапевтической клиники Российской империи, а влияние школ Г.А. Захарьина и А.А. Остроумова осталось в XIX в. Школу М.П. Черинова можно признавать лишь в общепедагогическом и общеврачебном смысле, но не в строго научном. Научных оснований говорить о школе Н.Ф. Голубова нет.

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

ИМУ – Императорский Московский университет

ФТК – Факультетская терапевтическая клиника

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бородулин В.И. При участии Е.Н. Банзелиука, М.В. Поддубного, А.В. Тополянского. Клиника внутренних болезней в Российской империи. История в лицах. М., 2020 [Borodulin VI. Pri uchastii EN Banzeliuka, MV Poddubnogo, AV Topolianskogo. Klinika vnutrennikh boleznei v Rossiiskoi imperii. Istoriiia v litsakh. Moscow, 2020 (in Russian)].
1. Бородулин В.И. При участии Е.Н. Банзелиука, М.В. Поддубного, А.В. Тополянского. Клиника внутренних болезней в СССР. История в лицах. М., 2021 [Borodulin VI. Pri uchastii EN Banzeliuka, MV Poddubnogo, AV Topolianskogo. Klinika vnutrennikh boleznei v Rossiiskoi imperii. Istoriiia v litsakh. Moscow, 2021 (in Russian)].
3. Голубов Н.Ф. О направлениях в русской клинической медицине (Москва и Петербург). М., 1894 [Golubov NF. O napravleniiah v russkoi klinicheskoi meditsine (Moskva i Peterburg). Moscow, 1894 (in Russian)].
4. Гукасян А. Г. Г. А. Захарьин. 1820–1897. М.: Медгиз, 1948 [Gukasian AG. GA Zakhariin. 1820–1897. Moscow: Medgiz, 1948 (in Russian)].
5. Тополянский В.Д. Доктор Захарьин: легенды и реальность. М., 2009 [Topolianskii VD. Doctor Zakhariin: legendy i realnost. Moscow, 2009 (in Russian)].
6. Плетнев Д.Д. Экспериментальное исследование по вопросу о происхождении аритмии: дис. ... д-ра мед. наук. М., 1906 [Pletnev DD. Eksperimental'noie issledovaniie po voprosu o proiskhozhdenii aritmii: dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 1906 (in Russian)].
7. Шилинис Ю.А. История формирования направлений общей патологии и научной школы А.Б. Фохта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994 [Shilinis YuA. Istoriiia formirovaniia napravlenii obshchei patologii i nauchnoi shkoly AB Fokhta: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 1994 (in Russian)].
8. Кончаловский М.П. Моя жизнь, встречи и впечатления. Исторический вестник ММА им. И.М. Сеченова. 1996;VI:97 [Konchalovskii MP. Moia zhizn', vstrechi i vpechatleniia. Istoricheskii vestnik MMA im. IM Sechenova. 1996;VI:97 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.05.2023



OMNIDOCTOR.RU